SÉRIE A, N° 4621
N° D'ORDRE : 5468

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Josette CANCEILL

PREMIÈRE THÈSE

Sur la stéréochimie de la réaction de Reformatsky

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Microcalorimétrie différentielle
Ses applications à la chimie organique

Soutenues le 18 DEC 1965 devant la Commission d'examen

M. LEDERER — *Président*

Mlle FICINI
M. FETIZON } *Examinateurs*

SÉRIE A, N· 4621
N· D'ORDRE : 5468

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Josette CANCEILL

PREMIÈRE THÈSE

Sur la stéréochimie de la réaction de Reformatsky

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Microcalorimétrie différentielle
Ses applications à la chimie organique

Soutenues le devant la Commission d'examen

M. LEDERER *Président*

Mlle FICINI
M. FETIZON } *Examinateurs*

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen M. ZAMANSKY

MM.	BRELOT	T	Analyse supérieure
	PRENANT	T	Anatomie et histologie comparée
	GRASSE	T	Evolution des êtres organisés
	PREVOST	T	Chimie Organique
	WYART	T	Minéralo & Cristallo
	TEISSIER	T	Zoologie
	MANGENOT	T	Biologie végé. (Orsay)
	AUGER	T	Physique quantique et relativité
	MONNIER	T	Physiologie générale
	PIVETEAU	T	Paléontologie
	ROCARD	T	Physique ENS
	CARTAN	T	Mathématiques ENS
	LAFFITTE N.	T	Chimie générale
	COULOMB	T	Physique du globe
Mlle	COUSIN	T	Biologie animale SPCN
	CHRETIEN	T	Chimie minérale
	BOCQUET	T	Zoologie
	KASTLER	T	Physique ENS
	EPHRUSSI	T	Génétique
	RIVIERE	T	Géologie SPCN & Sédiment (Orsay)
	GAUTHERET	T	Biologie végétale PCB
	LUCAS R.	T	Recherches Physiques
	TOHMAS A	T	Biologie cellulaire
	ARNULF	T	Optique appliquée
	MORAND	T	Physique enseignement
	SOLEILLET	T	Physique PCB
	FORTIER	T	Mécanique exp des fluides
	DRACH	T	Zoologie
	QUENEY	T	Météo & Dynamique atmos.
	GALLIEN	T	Embryologie
	EICHORN	T	Botanique
	DE CUGNAC	T	Biologie végétale SPCN
Mlle	CAUCHOIS	T	Chimie physique
	THELLIER	T	Physique du globe
	L'HERITIER	T	Biologie générale Orsay
	GRIVET	T	Radioélectricité Orsay
	PONCIN	T	Mécanique générale
	DU BREIL	T	Arith. & Théorie des nombres
	QUELET	T	Chimie organique
	GAGNIARD	T	Géophysique appliquée
	CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire
	CUVILLIER	T	Micropaléontologie
	JUNG	T	Géologie
	TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électro.
	WIEMANN	T	Chimie organ. & struc.
	JACQUINOT	T	Spectroscopie et Physique céleste (Orsay)
	VASSY	T	Physique de l'atmosphère
	DESTOUCHES	T	Théorie physique
	AMIEL	T	Chimie générale
	HOCART	T	Minéralo. & Cristalo.
	MATHIEU J. P.	T	Physique optique
	COUTEAUX	T	Cytologie
	MAY	T	Zoologie
	CHOQUET	T	Théorie des fonctions et topologie
	FELDMANN	T	Biologie végétale marine
	GUINIER	T	Physique des solides (Orsay)
	JOST	T	Physiologie comparée
	FORTET	T	Calcul des probabilités et Phys. Mathém
	SCHWARTZ	T	Calcul diff. & Intégral
	CHOUARD	T	Physiologie végétale
	MALAVARD	T	Aviation (Tech. Aéron.)
	NORMANT	T	Synthèse organique
	BENARD	T	Chimie minérale
	BUVAT	T	Botanique ENS
	DUGUE	T	Statistique mathématiques
	SOULAIRAC	T	Psychophysiologie
	ULRICH	T	Physiologie Vég. Appl.
	MARECHAL	T	Optique théor. & appl.
	KIRRMANN	T	Théories chimiques
	CHADEFAUD	T	Botanique
Mlle	LE BRETON	T	Physiol. de la nutrition
	LELONG	T	Application de l'analyse à la géométrie
	DEVILLIERS	T	Anatomie & Histo. compar.
	EHRESMANN	T	Topologie algébrique
	FRANCON	T	Physique SPCN
	GLANGEAUD	T	Géographie phys. & géol
	GODEMENT	T	Mathématiques MGP
	PISOT	T	Technique math. de la phys.
	ROCH	T	Géologie
	SCHATZMANN	T	Astrophysique
	TERMIER	T	Géologie générale
	ZAMANSKY	T	Mathématiques générales
	LENNUIER	T	Physique MGP
	RIZET	T	Génétique Orsay
	ROUTHIER	T	Géologie appliquée
Mme	TONNELAT	T	Physique théorique
	DIXMIER	T	Mathématiques MPC
	SOUCHAY	T	Chimie générale
	AIGRAIN	T	Electrotechnique générale
	BRUSSET	T	Chimie systématique
	LEVY M.	T	Physique théorique des hautes énergies (Orsay)
Mme	CHAIX	T	Chimie biologique
Mme	HUREL PY	T	Biologie végétale PCB
	PANNETIER	T	Chimie générale
	BRUN	T	Mécanique des fluides I
	LEDERER	T	Chimie biologique (Orsay)
Mme	DUBREIL	T	Mathématiques (Agrég.)
Mme	LELONG	T	Mathématiques II ENS
	BELLAIR	T	Géologie SPCN
	COTTE	T	Physique électricité
	DUBOIS J. E.	T	Chimie organique
	LAMOTTE	T	Zoologie ENS
	MICHEL A.	T	Chimie minérale Orsay
	OLMER	T	Energétique générale
	ROUAULT	T	Electricité (Orsay)
	GAUTHIER	T	Mécanique appliquée
	BARCHEWITZ	T	Chimie physique
	BROSSEL	T	Physique atomique
	BUSER	T	Physiologie comparée
	CAMUS	T	Physiologie végétale
	CASTAING	T	Physique II Thermo (Orsay)
	CURIEN	T	Minéralo & cristal.
	MOYSE	T	Physiologie végétale (Orsay)
Mme	CHARNIAUX-COTTON	T	Evolution des êtres organisés
	POSSOMPES	T	Zoologie
	PULLMANN	T	Chimie quantique
	TEILLAC	T	Physique Nucl. & radioactivité (Orsay)
	TONNELAT	T	Biol. Physico-chim. (Orsay)
	VILLE	T	Econométrie
	WILLEMART	T	Chimie PCB
	DODE	T	Chimie (Orsay)
	FREYMANN	T	Recherches physiques
	GUINOCHET	T	Biologie végétale SPCN (Orsay)
	ROLLET	T	Chimie minérale
Mlle	JOSIEN	T	Chimie SPCN
	CHEVALLEY	T	Géométrie algéb. et théorie des groupes
	ARNOULT	T	Electronique Orsay
	CHAPELLE	T	Physique I (Orsay)
	DELANGE	T	Mathématiques I (Orsay)
	DENY	T	Mathématiques générales (Orsay)
	GERMAIN	T	Mécanique théorique des fluides
	LUCAS	T	Géologie
	ALLARD	T	Chimie physique
	BERTHELOT	T	Physique des particules fondamentales (Orsay)
	BRICARD	T	Météor. et physique de l'atmosphère
Mme	ALBE FESSARD	T	Psycho-physio.
	FRIEDEL	T	Physique des solides (Orsay)
	JULIA M.	T	Etudes des moléculaires complexes
	LENDER	T	Biologie animale SPCN (Orsay)
	MAGAT	T	Physico chimie des radioéléments
Mlle	QUINTIN	T	Electrochimie
	MONOD	T	Chimie du métabolisme
	BENOIT	T	Physio. animale (Orsay)
	DE POSSEL	T	Analyse numérique
	CHARLOT	T	Chimie analytique
	LEMEE	T	Ecologie végétale (Orsay)
	GUERIN	T	Chimie MPC (Orsay)
	CHATELET	T	Chimie PCB
	JEAN	T	Physio. nucléaire (Orsay)
	MATTLER	T	Physique SPCN
	BERGERARD	T	Zoologie (Orsay)
	BERTEIN	T	Electronique (Orsay)
	BOUISSIERES	T	Radiochimie
Mme	COUTURE	T	Thermo. et méca. physique
	ELLEMBERGER	T	Géologie des grandes régions du globe (Orsay)
	FRANC	T	Biologie animale PCB
	SCHNELL		Botanique tropicale
	STLKOWSKI	T	Physiologie végétale
	ACHER	T	Chimie biologique
	BAUDOIN	T	Biologie animale PCB
	BEAUMONT		Biologie animale SPCN
	BLAMONT		Géophysique ionosphère
	BOUREAU	T	Botanique
	CURIE D.		Physique MGP
	DURAND DELGA	T	Géologie
	FREON	T	Chimie organique (Orsay)
	HELLER	T	Physiologie végétale
	TORTRAT	T	Calcul des probabilités
	CAILLEUX	T	Géologie SPCN
	MAGNAN		Physique électricité
	DAUDEL	T	Mécanique ondulatoire appli. à la Chimie Théor. & à la Phys. Nucléaire
Mlle	FOURCROY		Biologie végétale SPCN
Mme	CHOQUET BRUHAT		Mécanique analytique et méca. céleste
Mlle	VEIL	T	Physiologie générale
	LWOFF	T	Microbiologie
	SIESTRUNCK	T	Méca. phys. & expérimentale
	LACOMBE	T	Métallurgie des métaux nucléaires (Orsay)
	BROCHARD	T	Physique PCB (Orsay)
	CABANNES	T	Mécanique générale
	LESIEUR	T	Math. I (Orsay)
	MAZET	T	Méca. générale (Orsay)
	CAIRE		Géographie physique et géo. dynamique
	COMOLET		Méca. des fluides
	CORABOEUF	T	Physiologie animale (Orsay)
	DELLOUE	T	Physique de l'atmosphère
	GORENFLOT		Botanique II (Orsay)
	HOUILLON		Biologie animale PCB
	JULLIEN J.		Chimie SPCN (Orsay)
	MALGRANGE	T	Technique Math. de la physique (Orsay)
	OLIVIER		Antropologie
	NOZERAN	T	Botanique II (Orsay)
	BLANC-LAPIERRE	T	Physique ENS (Orsay)
	CHEVAUGEON	T	Botanique (Orsay)
	KAHANE	T	Mathématiques (Orsay)
	SAMUEL	T	Mathématiques ENS féminines
	KOURGANOFF	T	Astronomie (Orsay)
	THIRY	T	Méca. céleste
	ABELES		Physique SPCN
	AMAT	T	Physique PCB
	AUBOIN	T	Géologie
Mme	BENOIT-GUEUTAL	T	Physique nucléaire et radioactivité (Orsay)
	BOUGIS		Biologie marine Villefranche/mer
	BRUHAT	T	Math. MPC
	BRUNN	T	Géologie historique (Orsay)
	CHABBAL	T	Physique MGP (Orsay)
	DEHEUVELS	T	Math. propé.
	D'ESPAGNAT	T	Physique théorique (Orsay)
	FURON	T	Géologie SPCN
Mme	GANS	T	Génétique
	GENEVES		Biologie végétale PCB
	GUILBERT		Physique CUS Orléans
	HUPE	T	Pétrographie
	HOLLANDE	T	Biologie générale
	LIONS	T	Analyse numérique
	MAITTE	T	Chimie PCB
	MEYER		Physique propédeutique
	PANIGEL		Biologie générale
	RAVIER		Pétrographie
	ROSEAU	T	Méca. théorique des fluides
	ROUBINE		Electronique
	SILBER	T	Chimie PCB
	UEBERSFELD	T	Electronique
	YVON	T	Théories physiques
	HERVE	T	Mathématiques
	NERON	T	Math. MPC (Orsay)
Mme	PECKER WIMEL	T	Astrophysique
	BALKANSKY		Physique MPC
	LE CORRE	T	Electricité
	DELCROIX	T	Physique théorique (Orsay)
	GOURDIN		Physique théorique des hautes énergies (Orsay)
	LEHMANN	T	Phys. Exp. des hautes énergies
	NATAF	T	Physique nucléaire et radioactivité (Orsay)
	ECHALIER		Biologie animale PCB
	BARRAUD		Physiologie cellulaire
	LIORET		Physiologie végétale (Orsay)
	DARS		Géologie structurale et Géologie appliquée
	CAMEPORT	T	Botanique (agrégation)
	VICHNIEWSKY	T	Mécanique industrielle
	BLAQUIERE		Electronique (Orsay)
	ARNOUS	T	Physique théorique
	TATIBOUET		Chimie (CSU Orléans)
	MALLIAVIN	T	Mathématiques propé. (Orsay)
	GAUDEMAR		Chimie propé.
	PEREZ Y JORBA		Physique Exp. des hautes énergies (Orsay)
	DAVID	T	Chimie (agrégation Orsay)
	BROUSSE	T	Mécanique théorique
	ROSCH	T	Astronomie
	GUY	T	Physique expérimentale
	LAZARD		Math. MPC
	MOREL P.		Physique MPC
	ARSAC		Programmation
	LEFEBVRE		Chimie MPC
	CHAPEVILLE		Biochimie
	BENOIT		Physique CPEM
	RIO		Chimie CPEM
	JAUZEIN		Géologie ENS
	PREVOST G.		BV CPEM
	FAVARD P.		BA CPEM
	VILKAS		Chimie CPEM
Mlle	FICINI		Chimie CPEM
	LEQUEUX		Astronomie
	COHEN TANNOUDJI		Physique MPC
	TAVERNIER		Physique CPEM
Mme	ROUZEN		Physique CPEM
	DURAND M.		BA SPCN
	PASCAUD		Physiologie
Mme	PETIT		BA CPEN
	BROUSSE		Géologie (Orsay)
	CAGNIAC		Physique agrégation (Orsay)
	LEBERRE		Zoologie (Orsay)
	SCHEFFER		Microbiologie (Orsay)
	de GENNES		Physique des solides (Orsay)
	RIOU		Physique nucléaires exp. (Orsay)
	CLAUSER		Chimie biologique (Orsay)
	CHEVALIER		Physiologie animale (Orsay)
	JANCOVICI		Physique atomique (Orsay)
	FALK-VAIRANT		Physique nucléaire (Orsay)
	FETIZON		Chimie propé. (Orsay)
	CERF		Mathématiques (Orsay)
	LURCAT		Physique
	RIGAUDY		Chimie S.P.C.N.
	SIGWALT		idem
	FOURNET		Electricité générale
	COLLONGUES		chimie C.P.E.N.
	DUBERT		biochimie
	LAVOREL		biologie physico chimique
	MOREL F.		physiologie comparée
	TALBOT		génétique chimique
	Mme NOUGAREDE		botanique
	FRANCOIS		zoologie
	IVANOFF		océanographie physique
	CADIOT		chimie organique
	BARUCH		physique propédeutique
	NOZIERES		physique générale
	BOK		physique propédeutique
	SLONIMSKI		génétique

Secrétaire général R. POULAIN

à mes parents

à mon mari

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique des Hormones du Collège de France, dirigé par M. le Professeur A. HOREAU à qui j'exprime ma respectueuse reconnaissance.

Cette Thèse a été dirigée par M. J. JACQUES, Directeur Scientifique au C.N.R.S. Je voudrais lui exprimer ici toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude. Depuis mon arrivée au Laboratoire, il m'a toujours guidée et encouragée avec gentillesse et compréhension, et m'a aidée de ses conseils judicieux et amicaux. Il a pris une grande part dans la réalisation de ce travail et dans ma formation de chercheur. Je ne saurais trop l'en remercier. Sa présence continuelle au sein de son équipe et la simplicité des rapports qu'il a su y instaurer m'ont été d'une aide considérable.

Je suis reconnaissante à M. J.J. BASSELIER qui a bien voulu s'intéresser à mon travail et m'a initiée à l'interprétation des spectres de Résonance Magnétique Nucléaire et Infra-Rouge. Je le remercie pour la patience avec laquelle il m'a prodigué conseils et critiques pour l'interprétation et la présentation des résultats.

M.G. LETERTRE a effectué la plupart des spectres de Résonance Magnétique Nucléaire. Qu'il en soit sincèrement remercié.

Je remercie très vivement Mademoiselle B. TCHOUBAR, Directeur Scientifique au C.N.R.S. qui a accepté de relire le manuscrit de ma Thèse, pour la gentillesse avec laquelle elle a bien voulu me critiquer et me conseiller.

Je remercie également Mademoiselle le Professeur FICINI, Rapporteur de cette Thèse, pour ses critiques pertinentes.

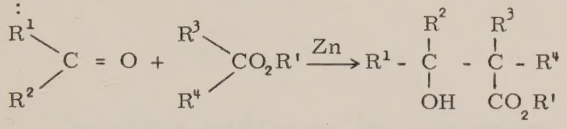
Je remercie M. le Professeur LEDERER qui a accepté de présider le jury de ma Thèse et M. le Professeur FETIZON qui a accepté d'être membre du jury.

Je remercie Mademoiselle J. GABARD pour de nombreux résultats expérimentaux et tous mes camarades de Laboratoire pour l'amitié qu'ils m'ont témoignée.

L'esprit d'entr'aide et de libre discussion qui règne au Laboratoire m'a été extrêmement précieux.

INTRODUCTION

Au cours de ce travail, nous nous sommes proposé d'étudier la stéréochimie de la réaction de REFORMATSKY, entre un composé carbonylé et un ester α-halogéné, pouvant conduire théoriquement à deux hydroxyesters diastéréoisomères :



La première partie de notre exposé sera consacrée à des rappels bibliographiques :

Dans un 1er chapitre, nous aborderons la question de la nomenclature des composés à deux carbones asymétriques adjacents ou non. Puis nous passerons rapidement en revue les facteurs susceptibles d'orienter la réaction vers l'un ou l'autre des deux diastéréoisomères possibles.

Dans un 2ème chapitre, nous examinerons les études antérieures concernant la stéréochimie de la réaction de REFORMATSKY et les conclusions qu'elles entraînent.

La 2ème partie de notre exposé sera consacrée à nos recherches personnelles sur la stéréochimie de la réaction de REFORMATSKY :

Dans un 3ème chapitre, nous exposerons les résultats concernant la condensation de divers dérivés carbonylés sur des esters α-halogénés secondaires dont la structure varie de façon systématique.

Dans un 4ème chapitre, nous exposerons différentes méthodes de dosage et de détermination des configurations des β-hydroxyesters.

Dans un dernier chapitre, nous envisagerons quelques possibilités d'explication de nos résultats.

Si notre travail laisse en suspens plusieurs problèmes nous rappellerons finalement que d'une façon générale les questions posées par la stéréochimie de l'attaque nucléophile des dérivés carbonylés sont encore nombreuses.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544306_0043

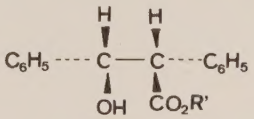
PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I

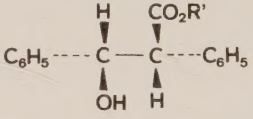
RÉACTIONS POUVANT DONNER LIEU A LA FORMATION DE DEUX DIASTEREOISOMERES PAR « COUPLAGE »

I - NOMENCLATURE DES DIASTEREOISOMERES. -

Un β-hydroxyester ayant deux atomes de carbone asymétriques peut suivant la répartition dans l'espace des substituants, exister sous deux formes diastéréoisomères I et II



I

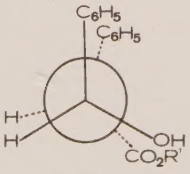


II

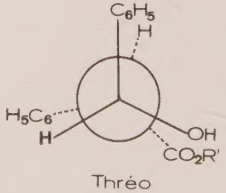
Il est évident qu'une manière rigoureuse de faire connaître ces formes est d'en donner la formule écrite suivant les conventions stéréochimiques habituelles. Mais on conçoit que cette méthode, dans le courant d'un texte écrit, ne soit pas toujours d'un emploi commode.

Ce problème de nomenclature est d'ailleurs un problème général concernant tous les composés aliphatiques (racémiques ou non) ayant deux atomes de carbone asymétriques (voisins ou non). Lorsque les substituants des deux carbones présentent des analogies, on nomme habituellement *érythro* le diastéréoisomère dont la structure est telle, qu'au moins dans une des conformations possibles, les substituants éclipsés sont identiques ou de composition analogue. Le terme *thréo* désigne l'autre isomère.

Cette définition s'applique aux β-hydroxyesters que nous venons de citer à condition de considérer comme analogues les substituants oxygénés (OH et CO_2R').

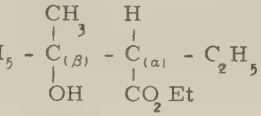


Erythro



Thréo

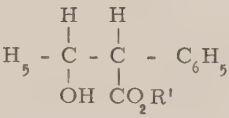
Cependant, lorsque le substituant du carbone α n'est plus un phényle mais un alcoyle (méthyle, éthyle...), la définition est plus ambigue. Elle l'est encore plus lorsque l'hydrogène du carbone β est remplacé par un radical comme dans l'hydroxyester III :



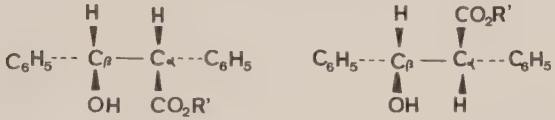
(III)

Dans le présent travail, qui a surtout pour but de faire apparaître des analogies (ou des différences) stéréochimiques, nous avons choisi de nommer les diastéréoisomères en nous référant arbitrairement à un composé pour lequel il n'y a pas ambiguité.

Reprenons l'hydroxyester



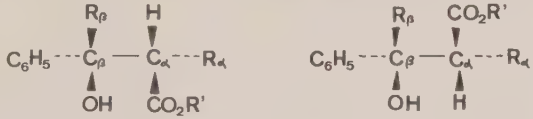
(IV)



Erythro Thréo

et remplaçons le phényle porté par le carbone α par un radical quelconque R_α ($-CH_3$, $-C_2H_5$, $-i.C_3H_7$...) et l'hydrogène porté par le carbone β par un autre radical R_β ($-CH_3$, $-C_2H_5$...).

Nous appellerons *thréo* les composés dérivant par ces substitutions de l'hydroxyester IV *thréo*, et *érythro* ceux qui dérivent de l'hydroxyester IV *érythro* :

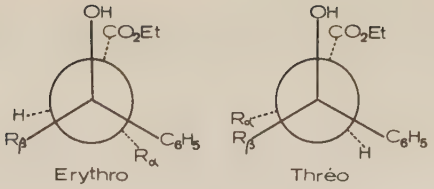


Erythro Thréo

En d'autres termes, le diastéréoisomère *thréo* est tel que dans la conformation où l'hydroxyle et l'ester sont éclipsés, le plus gros substituant du carbone α éclipse le plus petit substituant du carbone β et inversement.* L'*érythro* est l'autre isomère. (Dans tous les composés que nous avons étudiés R_β est plus petit que C_6H_5).

---

* Rappelons que la "grosseur" d'un substituant est difficile à définir d'une façon absolue. Il semble que la seule échelle permettant de comparer l'encombrement stérique de différents substituants fasse intervenir les "valeurs A", c'est-à-dire la différence d'énergie libre entre les conformations axiale et équatoriale du cyclohexane substitué par le radical étudié. (Voir E. L. ELIEL. Stereochemistry of carbon compounds. Mac Graw - Hill Book Company, Inc. 1962, p. 236)
Dans ce cas, les mesures d'encombrement relatif sont basées sur des interactions 1-3. Cette échelle pourrait éventuellement n'être pas identique à celle qui fournirait une étude des interactions 1-2.



II - RAPPEL DES FACTEURS SUSCEPTIBLES D'ORIENTER LE COURS STERIQUE D'UNE REACTION. -

On sait que lorsqu'on a affaire à des réactions équilibrées, on obtient le diastéréoisomère le plus stable dans les conditions de la réaction.

Lorsque les réactions ne sont pas réversibles, on obtient principalement le diastéréoisomère dont la vitesse de formation est la plus grande. (1) et (2).

Donc, pour prédire le cours stérique d'une réaction équilibrée, seule est nécessaire la connaissance de la stabilité relative des diastéréoisomères.

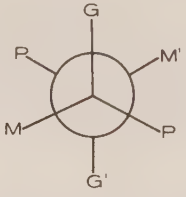
Dans le cas d'une réaction irréversible, seule la connaissance du mécanisme peut permettre de prévoir la structure du corps final.

a) Stabilité relative des isomères thréo-érythro. Cas des réactions équilibrées.

Lorsque les deux carbones asymétriques portent uniquement des groupes non polaires, le diastéréoisomère le plus stable est celui où les interactions stériques sont minimum (3).

Soit par exemple, le composé :

la configuration privilégiée sera la suivante (représentée en projection de NEWMAN) :



Il s'agit du composé *érythro*.

En effet, dans ce cas, les interactions gauches sont les suivantes :

$$(GM' + G'M) + (GP' + PG') + (MP' + PM')$$
$$\sim 2\ GM \qquad \sim 2\ GP \qquad \sim 2\ MP$$

Dans le composé *thréo*, nous aurions :

$$\underset{2\ GP}{(GP' + PG')} + \underset{2\ GM}{(GM' + MG')} + PP' + MM'$$

La différence entre les deux structures est donc :

$$(MP' + PM') - (PP' + MM')$$

Or, il est maintenant admis que les interactions stériques (croisées) entre deux groupes de taille différente sont beaucoup plus faibles que les interactions entre groupes de même taille. Ainsi :

$$(MM' + PP') \gg (MP' + PM') \qquad (3)$$

On peut donc conclure que, lorsque les interactions sont d'origine purement stérique, le composé *érythro* est plus stable que le *thréo*. C'est bien ce que confirme l'expérience.

Il n'en est plus de même lorsque les groupes encombrants G et G', moyens M et M' et petits P et P', ne sont plus analogues deux à deux du point de vue chimique. Il peut alors exister des interactions de dipôle (tendant à éloigner ou rapprocher des fonctions) ou bien des interactions dues à la possibilité d'existence de liaisons hydrogène (tendant à rapprocher deux fonctions). (4)

b) - Réactions irréversibles.

Nous avons vu que lorsqu'une réaction irréversible conduit à deux composés diastéréoisomères, on obtient de façon prépondérante celui qui se forme le plus rapidement. (2)

Donc, l'isomère qui prédomine dans le produit de la réaction est celui qui correspond à l'état de transition ayant la configuration la plus favorable, c'est-à-dire présentant les interactions stériques et électrostatiques minimum.

Il est donc nécessaire, pour prévoir le cours stérique d'une réaction de ce type, de savoir sous quelles formes réagissent les réactifs de départ et quelle est la structure de l'état de transition (linéaire, cyclique...).

Ce bref rappel montre bien que pour discuter des problèmes qui nous intéressent, il est indispensable de savoir préalablement si la réaction étudiée fournit le produit cinétique ou le produit thermodynamique.

En présentant, maintenant les travaux antérieurs concernant la stéréochimie de la réaction de Réformatsky, nous verrons que les questions que nous venons de soulever, constituent, pour la plupart, des problèmes difficiles à résoudre.

BIBLIOGRAPHIE

(1) - H. FELKIN - Bull. Soc. Chim. 1956, *1050*

(2) - I. FELKIN et H. FELKIN - Bull. Soc. Chim. 1957, 450.

(3) - D.H.R. BARTON et R.C. COOKSON - Quart. Rev. 1956, *10*, 48

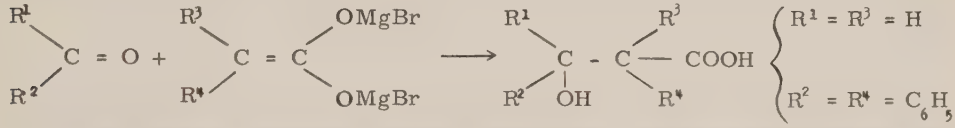
(4) - G. FODOR et K. KOCZKA - J. Chem. Soc. 1952. 850.

CHAPITRE II

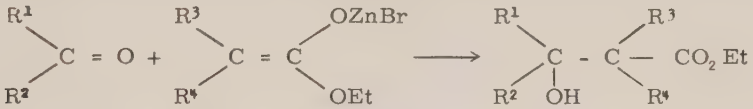
TRAVAUX ANTERIEURS CONCERNANT LA STEREOCHIMIE DE LA REACTION DE REFORMATSKY

I - ETUDE DES STRUCTURES PAR FILIATION CHIMIQUE. PROPOSITIONS DE MECANISME.

En 1957, ZIMMERMAN et TRAXLER (1) ont étudié la stéréochimie de l'addition de l'énolate magnésien de l'acide phénylacétique sur le benzaldéhyde (réaction d'IVANOV).



Les auteurs pensaient pouvoir généraliser l'étude stéréochimique de cette réaction et, en particulier, l'appliquer à la réaction de REFORMATSKY, dont le mécanisme est vraisemblablement analogue :

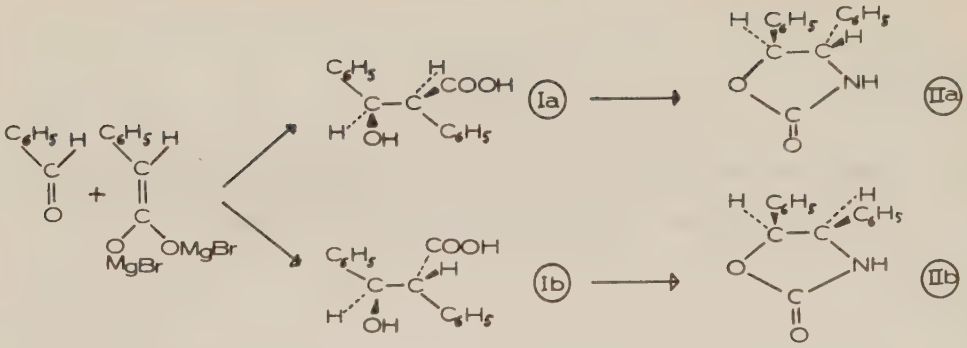


Dans le cas particulier de la réaction d'IVANOV, indiqué plus haut (R^1 = R^2 = H et R^3 = R^4 = phényle), les auteurs obtiennent deux hydroxyacides diastéréoisomères qu'ils séparent par chromatographie sur silice et qu'ils identifient par des méthodes chimiques.

L'hydroxyacide (Ia) (le plus abondant : 83 %) est transformé successivement en ester méthylique, en hydrazide, puis en diphényl-4, 5 oxazolidone-2 *trans*(*) (IIa), en s'assurant évidemment qu'il n'y a à aucun stade d'épimérisation possible. De la même façon et avec les mêmes précautions, l'hydroxyacide le moins abondant, (Ib) est transformé en diphényl-4, 5 oxazolidone-2 *cis*(*) (IIb). Les structures des produits (IIa) et (IIb) ont été prouvées par comparaison avec des échantillons connus. Il en résulte que Ia est l'isomère *thréo* et Ib est l'*érythro*.

De plus, les deux esters méthyliques des hydroxyacides (Ia) et (Ib) ont été préparés par réduction du benzoyl-2 phénylacétate de méthyle par le borohydrure de sodium. Conformément à la règle de CRAM, l'isomère *érythro* prédomine nettement (83 %), ce qui apporte une confirmation supplémentaire de la structure de l'ester méthylique de l'acide (Ib).

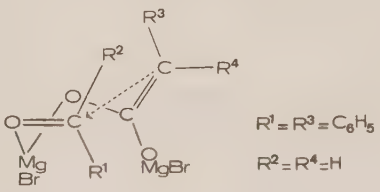
(*) Les structures de ces oxazolidones étaient déjà connues : MM. NEWMAN et A. KAINERT, J. Amer. Chem. Soc. 1951, *73*, 4199.



Cette méthode de détermination des configurations est évidemment rigoureuse, mais on conçoit qu'elle se prête mal à une étude systématique de ces réactions, étant donné la longueur des différentes manipulations et la difficulté de connaître la structure de l'oxazolidone finale.

D'autre part, la méthode de dosage des isomères par chromatographie n'est pas non plus généralisable, les hydroxyesters étant d'une façon générale difficiles à séparer complètement par cette méthode.

Pour expliquer la haute stéréosélectivité de cette réaction, les auteurs proposent un mécanisme de condensation faisant intervenir le complexe de transition III : De tous les états de transition possibles, celui qui conduit au produit *thréo* fait intervenir la plus basse énergie d'approche pour la formation de la liaison (voir schéma) ; dans les autres états de transition possibles, il y a de fortes interactions phényle-phényle.



$R^1 = R^3 = C_6H_5$

$R^2 = R^4 = H$

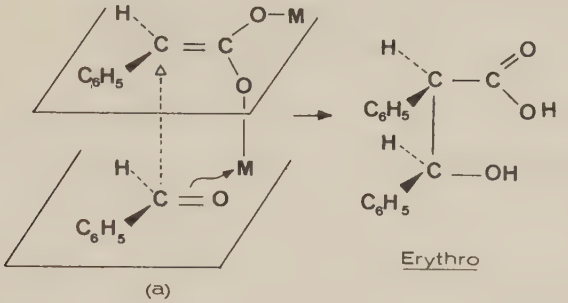
$$R^1 = R^3 = C_6H_5$$
$$R^2 = R^4 = H \qquad \text{(III)}$$

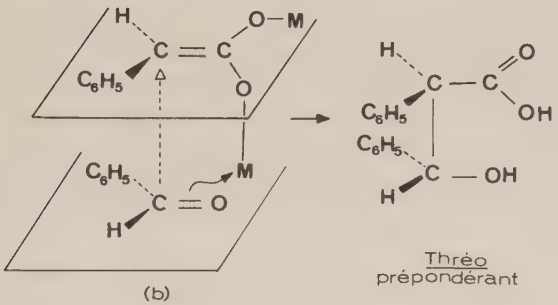
Cette proposition de mécanisme a été reprise par TOROMANOFF, dans une étude générale des additions de réactifs sur les liaisons éthyléniques d'énolates ou sur les carbonyles (2). Il pense que le cours stérique de quelques-unes de ces réactions peut être prévu si on admet certaines règles qui traduisent la facilité d'approche mutuelle des deux réactifs et la formation de l'état de transition le plus favorable au transfert électronique :

- Le carbone cationoïde du carbonyle attaque la double liaison de l'énolate dans une direction perpendiculaire au plan des substituants de l'énolate et d'un côté ou de l'autre de l'espace par rapport à ce plan.

- L'attaque aura lieu de manière à minimiser les interactions stériques entre les substituants volumineux des carbones réactionnels dans l'état de transition.

TOROMANOFF reprend donc à peu près l'idée de ZIMERMANN et il explique la stéréochimie de la réaction d'IVANOV par un schéma assez semblable.*





Dans l'état de transition (b), les interactions stériques sont moindres que dans (a).

Selon l'auteur, ces règles permettent de prévoir de la même façon la stéréochimie de la réaction de REFORMATSKY. Il s'appuie d'ailleurs sur les résultats obtenus par MOUSSERON et coll. (3) (4) dont nous allons parler maintenant.

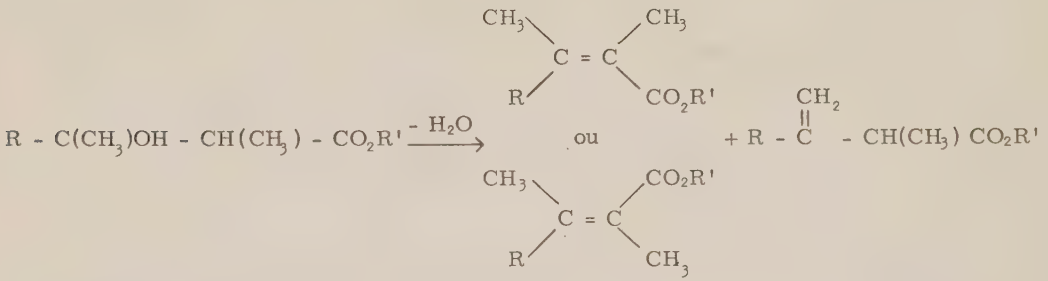
Ces auteurs étudient la condensation d'acétylcyclohexènes en présence de zinc sur l'α-bromacétate d'éthyle et sur l'α-bromopropionate d'éthyle. Dans ce dernier cas, l'hydroxyester résultant peut exister sous deux formes diastéréoisomères *thréo* et *érythro*. Les auteurs n'en mettent qu'une seule en évidence, à laquelle ils attribuent la configuration *thréo***: en effet, ils admettent que la première étape de la condensation est la formation d'un complexe d'addition cyclique pour lequel deux structures sont possibles suivant l'orientation des substituants. MOUSSERON et coll. pensent que seul se forme le complexe dans lequel les interactions stériques sont minimum. Or ce dernier conduit, après hydrolyse à l'hydroxyester *thréo*.

---

* L'auteur utilise, en plus des flèches classiques, des flèches en pointillé pour indiquer le sens de l'attaque.

** Nous avons repris une de ces expériences et pensons être en mesure, comme nous le verrons plus loin, d'affirmer qu'il y a formation de deux hydroxyesters stéréoisomères avec toutefois, une nette prédominance de l'un d'entre eux (80 %).

Pour confirmer la structure des hydroxyesters obtenus dans différentes réactions, (acétylcyclohexène, méthyl-2 acétyl-1 cyclohexènes-1 et 2+α-bromopropionate d'éthyle) les auteurs étudient leurs produits de déshydratation par le bisulfate de potassium :



Ils constatent que les esters αβ-éthyléniques (qui constituent $\frac{1}{3}$ environ du produit de la réaction) sont de structure *cis*. Ils concluent donc à la structure *thréo* de l'hydroxyester de départ puisque cette déshydratation se ferait selon un processus de *trans* élimination. Cependant ils pensent que cette preuve n'est peut-être pas rigoureuse du fait que dans ce cas la déshydratation "se fait par un mécanisme proche de celui par ion carbonium".

Ils utilisent alors une méthode qu'ils pensent plus stéréosélective : pyrolyse de l'acétate qui se ferait essentiellement selon un processus de *cis* élimination. L'hydroxyester αβ-éthylénique a bien la structure *trans* attendue.*

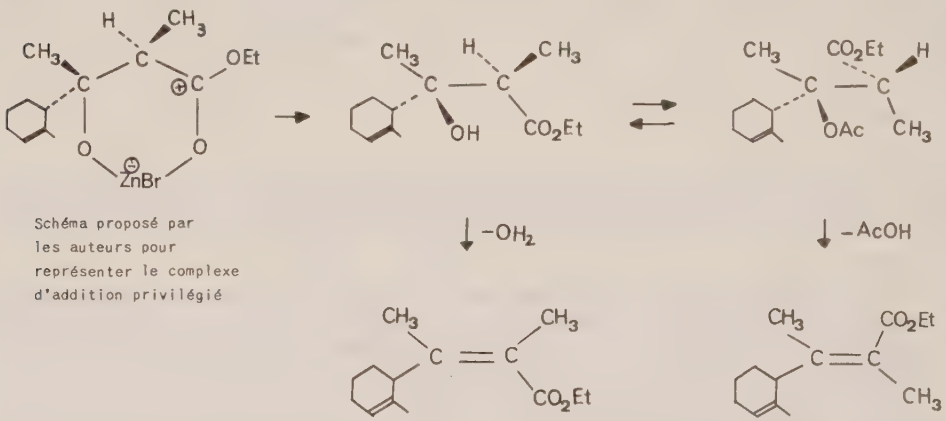


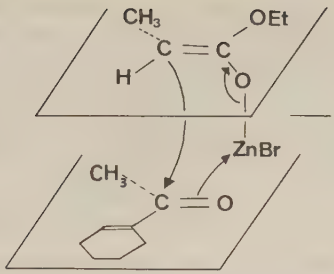
Schéma proposé par les auteurs pour représenter le complexe d'addition privilégié

Les règles proposées par TOROMANOFF seraient en accord avec les résultats prévus par ces auteurs. En effet, des deux états de transition possibles, l'un est nettement favorisé : il conduit à l'isomère *thréo* :

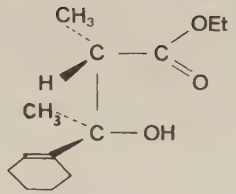
---

* D'autre part, MOUSSERON et coll. voient une confirmation supplémentaire de leur hypothèse, selon laquelle la stéréospécificité de la réaction est totale en faveur de l'isomère *thréo*, dans le fait qu'en faisant réagir le méthoxy-6 propionyl-2 naphtalène avec le bromopropionate d'éthyle, ils ne trouvent qu'un seul isomère, contrairement à LAM-CHANH BINH et JACQUES (5) qui, les premiers, avaient étudié cette réaction.

Nous montrerons qu'en fait, dans ce cas, il se forme 67 % d'isomère *thréo* et 33 % d'*érythro*.



(c)



Thréo

Le produit principal obtenu correspondrait à la formation privilégiée de l'état de transition (c) où les interactions stériques entre les substituants des carbones réactionnels sont plus faibles que dans l'autre état de transition possible.

Nous verrons, en examinant nos propres résultats, que ce schéma, si séduisant qu'il soit, n'explique pas à lui tout seul la stéréochimie de ces réactions et que, de toute façon, la stéréochimie de l'hydroxyester décrit par MOUSSERON et Coll. n'a pas été déterminée avec certitude.

En effet, la démonstration n'est peut-être pas très rigoureuse pour les raisons suivantes :

1/ S'il est vraisemblable que l'intermédiaire de la réaction de REFORMATSKY soit sous forme d'un énolate bromozincique, plutôt que sous forme de carbanion, ce point n'a jamais été *démontré*.

2/ La structure du complexe de transition cyclique proposée par les auteurs n'est pas non plus prouvée avec certitude et demeure une "hypothèse" logique.

3/ LAM-CHANH-BINH et JACQUES (5) ont montré que la déshydratation en milieu acide des deux hydroxyesters isomères purs (*thréo* et *érythro*) conduisait au même mélange d'esters éthyléniques *cis* et *trans*.

4/ Il faudrait prouver que la pyrolyse de deux acétates isomères purs conduit bien à des esters αβ-éthyléniques différents, la stéréospécificité de cette réaction n'étant pas totale. De plus, il faudrait s'assurer que le passage de l'alcool à l'acétate est stéréospécifique, ce qui n'est pas évident puisqu'il s'agit de l'estérification d'un alcool *tertiaire allylique* (les auteurs ne donnent aucune précision au sujet de cette réaction).

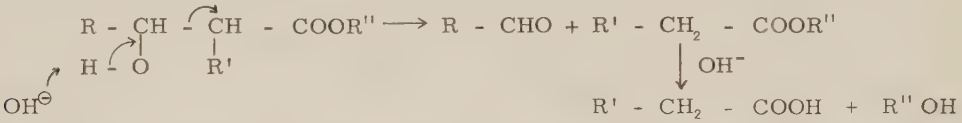
5/ Enfin, seule une partie de l'hydroxyester se transforme en ester αβ-éthylénique. Aussi, il est délicat de ne tenir compte que de cette transformation pour établir la stéréochimie de l'hydroxyester, sans tenir compte de l'évolution de l'autre partie.

II - ETUDE DES DIASTEREOISOMERES PAR PASSAGE AUX ACIDES.

Pour étudier la structure des produits de la réaction de REFORMATSKY, CANONICA, PELIZZONI et FEDELI (6) passent par saponification aux acides correspondants plus faciles à séparer par cristallisation.

Les hydroxyesters fournis par la réaction distillent dans un très faible

intervalle de température (1°), ce qui laisse penser aux auteurs qu'il s'agit d'un corps unique (stériquement homogène). Or, par saponification alcaline, ils obtiennent deux hydroxyacides diastéréoisomères, et un acide provenant d'une coupure de l'hydroxyester selon le schéma suivant :



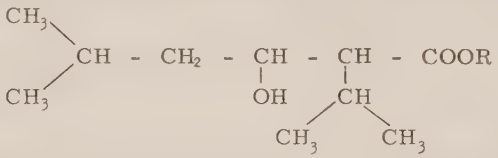
Les deux hydroxyacides diastéréoisomères sont obtenus dans des proportions variables, suivant la température de la réaction.

L'isomérie préexiste-t-elle dans l'hydroxyester obtenu par réaction de REFORMATSKY, ou bien une inversion se produit-elle au cours de la saponification ?

Les auteurs montrent tout d'abord que les acides sont parfaitement stables en milieu alcalin et ne s'isomérisent pas, même au cours d'un traitement prolongé par la soude.

Donc, ou bien le produit de la réaction de REFORMATSKY est un mélange, ou bien l'ester lui-même s'isomérise en milieu alcalin (ou encore, ces deux phénomènes se produisent simultanément).

Les auteurs étudient alors particulièrement l'ester méthylique de l'acide α-isopropyl β-isobutylhydracrylique (IV), préparé par réaction de REFORMATSKY entre l'aldéhyde isovalérianique et l'α-bromoisovalérianate d'éthyle.



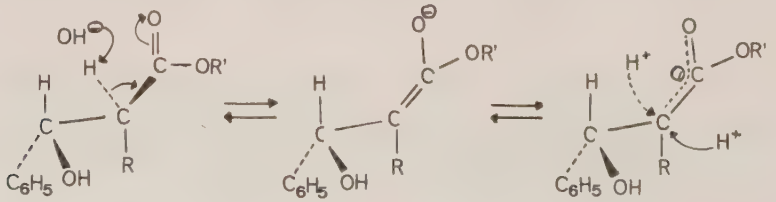
(IV)

Par saponification cet ester fournit deux hydroxyacides, et de l'acide isovalérianique.

CANONICA et Coll. estérifient alors séparément ces deux hydroxyacides par le diazométhane, ce qui ne change pas la stéréochimie et saponifient à nouveau chacun des esters méthyliques stériquement purs ainsi obtenus : l'un d'eux (A) fournit de l'acide valérianique et un seul hydroxyacide (il n'y a donc pas d'isomérisation). L'autre (B) fournit, en plus de l'acide valérianique, les deux hydroxyacides diastéréoisomères* dans des proportions sensiblement

---

* Cette réaction prouve que dans ce cas l'ester s'isomérise en milieu alcalin, ce qui s'explique facilement : l'isomérisation se fait par énolisation et cétonisation. Or, au cours de la cétonisation l'hydrogène peut arriver d'un côté ou de l'autre de la double liaison et donner ainsi l'un ou l'autre des diastéréoisomères :



En fait, on obtiendrait l'hydroxyester le plus stable.

égales à celles obtenues par saponification de l'ester de la réaction de REFORMATSKY.

Les auteurs en concluent qu'il y a identité entre cet ester B et l'ester (qui serait donc stériquement pur), obtenu par réaction de REFORMATSKY puisque, disent-ils, ils conduisent aux mêmes produits de saponification. (Il est évident que cette "démonstration" est sans valeur).

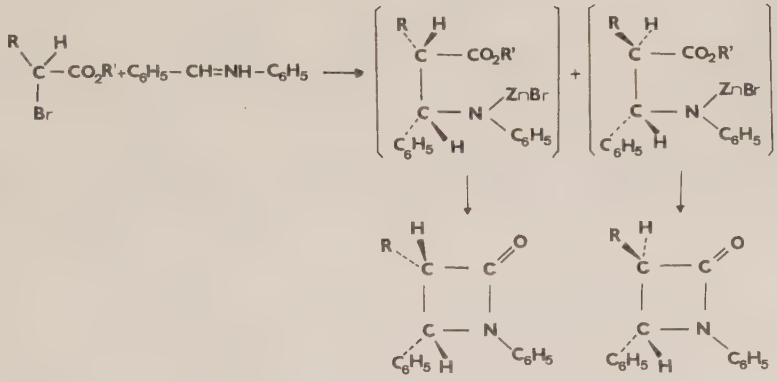
Ils pensent pouvoir identifier de la même façon (comparaison des produits de saponification) plusieurs esters obtenus par réaction de REFORMATSKY.

CANONICA et coll. supposent finalement que l'hydroxyester formé dans la réaction de REFORMATSKY est stériquement homogène.

Nous verrons que cette conclusion est un peu hâtive. Cependant, si les travaux de CANONICA et coll. ne permettent pas de connaître la configuration de l'hydroxyester "unique", ils montrent au moins que les hydroxyesters s'isomérisent en milieu alcalin et proposent une méthode valable pour *préparer* de nombreux hydroxyesters méthyliques stériquement purs en séparant les hydroxyacides et réestérifiant par le diazométhane.

III - REACTION DE REFORMATSKY AVEC LES BASES DE SCHIFF.

Enfin, avant de passer à nos travaux personnels, nous rappelerons que KAGAN, BASSELIER et LUCHE (7) ont entrepris peu après la nôtre, une étude de la stéréochimie de la réaction de REFORMATSKY dans le cas où le composé carbonylé est remplacé par une base de Schiff



Les auteurs montrent que la stéréochimie de la β-lactame obtenue est déterminée lors de la première étape qui est donc une réaction de Réformatsky classique. Ils déterminent par RMN la proportion des deux β-lactames obtenues, *cis* et *trans***, et arrivent à des résultats tout à fait comparables aux nôtres (voir nos résultats au chapitre III).

**La β-lactame *cis* correspond au diastéréoisomère *érythro* et la β-lactame *trans* correspond au diastéréoisomère *thréo*.

BIBLIOGRAPHIE

(1) - H.E ZIMMERMAN et M.D. TRAXLER - J. Amer. Chem. Soc. 1957, *79*, 1920.

(2) - E. TOROMANOFF - Bull. Soc. Chim. 1962, 1190.

(3) - M. MOUSSERON, M. MOUSSERON, J. NEYROLLES - C.R. Acad. Sci. 1960, *251*, 1325 et 1446.

(4) - M. MOUSSERON, M. MOUSSERON, J. NEYROLLES et Y. BEZIAT-Bull. Soc. Chim. 1963, 1483.

(5) - J. JACQUES et LAM-CHANH-BINH - Bull. Soc. Chim. 1960, 711-Tetrahédron. 1960, *8*, 150.

(6) - L. CANONICA, F. PELIZZONI et E. FEDELI - Gazz. Chim. Ital. 1955, *85*, 130.

(7) - H. KAGAN, J.J. BASSELIER, J.L. LUCHE - Tetrahedron Letters . 1964, *16* , 941.

DEUXIÈME PARTIE

Nous venons de voir que la stéréochimie de la réaction de REFORMATSKY n'a pu être étudiée que dans quelques cas particuliers et que le mécanisme proposé prévoyant la très nette prépondérance de l'un des deux hydroxyesters (le *thréo*) n'a pu être vérifié par une étude systématique, du fait de la difficulté des dosages et de l'absence de méthode simple et générale permettant la détermination des structures.

Un certain nombre de questions restent donc en suspens :

1) la réaction de REFORMATSKY entre un composé carbonylé dissymétrique et un ester bromé asymétrique conduit-elle toujours à un seul isomère comme le pensent MOUSSERON et coll. (voir p. 13), ou tout au moins à une très nette prépondérance de l'un d'eux comme dans l'exemple étudié par ZIMMERMAN et AHRAMJIAN (voir p. 11) ? ou, au contraire, y a-t-il formation des deux diastéréoisomères en proportions variables suivant la nature des réactifs, les conditions de la réaction ... etc ... ?

2) dans le cas où l'on répond par l'affirmative à cette dernière question (présence des deux diastéréoisomères), peut-on prévoir la stéréochimie du produit prépondérant ?

Pour répondre à ces questions, nous nous sommes proposé d'étudier la stéréochimie des produits obtenus par condensation d'esters bromés et de composés carbonylés (en présence de zinc) en faisant varier systématiquement les différents substituants :

La première condition à ce travail était de disposer d'un moyen de dosage et d'une méthode de détermination des structures facilement applicables. Or, nous avons pu montrer que, dans le cas où le composé carbonylé est un aldéhyde aromatique (R = Ar et R^1 = H) ou une cétone aromatique (R = Ar et R^1 = alcoyle) et où l'ester bromé est secondaire (R^2 = H, R^3 variable), la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) permet très facilement de mettre en évidence les deux diastéréoisomères et de les doser (avec une précision de 5 %). D'autre part, les données recueillies par Infra-Rouge et par RMN permettent d'étendre les attributions de configurations à tous les couples de diastéréoisomères, celles-ci ayant été déterminées par voie chimique pour quelques uns d'entre eux.

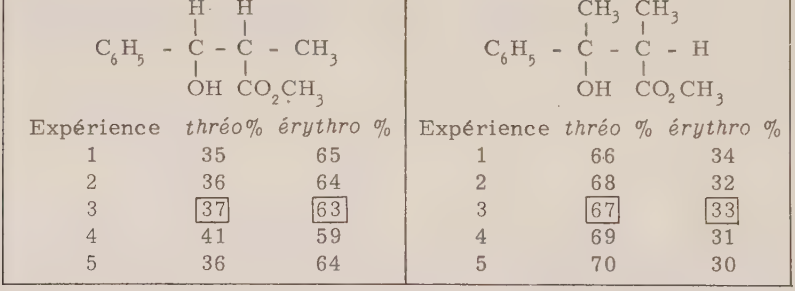
CHAPITRE III

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Nous avons étudié systématiquement la condensation du benzaldéhyde et de quelques cétones aromatiques sur des esters α-bromés secondaires en présence de zinc dans les conditions de la réaction de REFORMATSKY. Dans chaque cas nous avons déterminé les proportions et les structures de chaque isomère par une méthode que nous exposerons au chapitre suivant.

En entreprenant cette étude, il fallait s'entourer d'un certain nombre de précautions concernant la reproductibilité des expériences. En particulier, pour que d'éventuelles différences dans les proportions des deux diastéréoisomères ne puissent être imputées qu'à la nature des réactifs, nous avons toujours opéré dans des conditions identiques. Nous avons donc été amené à définir un mode opératoire "standard" utilisé dans tous les cas, sauf précision contraire (Voir parties expérimentales p. 24).

Nous avons résumé à titre d'exemple dans le tableau suivant les proportions relatives des deux diastéréoisomères obtenus au cours de plusieurs expériences identiques, ceci dans le cas de deux hydroxyesters, venant de la condensation de l'α-bromopropionate, l'un sur le benzaldéhyde, l'autre sur l'acétophénone (ces expériences de reproductibilité ont été faites dans plusieurs autres cas).



Expérience	*thréo* %	*érythro* %
1	35	65
2	36	64
3	[37]	[63]
4	41	59
5	36	64

Expérience	*thréo* %	*érythro* %
1	66	34
2	68	32
3	[67]	[33]
4	69	31
5	70	30

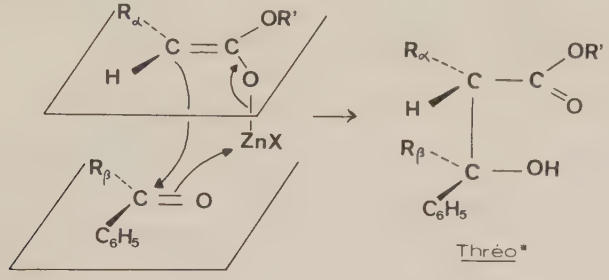
Il faut noter enfin que les dosages fournissent les mêmes résultats avant et après distillation : celle-ci n'effectue aucune séparation. Par exemple dans le cas de l'hydroxy-3 phényl-3 méthyl-2 n. valérate de méthyle où nous avons revueilli deux fractions de distillation, on trouve 43 %

---

* Une partie de ces résultats à fait l'objet d'une publication préliminaire : J. CANCEILL, J.J. BASSELIER, J. JACQUES - Bull. Soc. Chim. 1963 p 1906.

de *thréo* et 57 % d'*érythro* dans la fraction de tête et 44 % de *thréo* et 56 % d'*érythro* dans la fraction de queue.

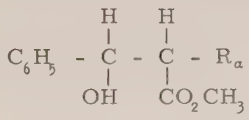
D'après l'hypothèse généralement admise pour expliquer la stéréochimie de cette réaction (Zimmerman, Mousseron, Toromanoff : voir p. 7 et suivantes) nous pouvions nous attendre à obtenir l'hydroxyester *thréo* en nette prépondérance.



Or, nos résultats ne semblent pas du tout en accord avec cette théorie. Les données résumées dans les tableaux I, II, III et IV** permettent de dégager un certain nombre de conclusions :

1°) La réaction de REFORMATSKY conduit aux deux hydroxyesters diastéréoisomères et ceci dans des proportions très variables suivant les cas. La stéréosélectivité est généralement faible. Ceci est particulièrement net pour des composés tels que (*2*) (*3*) (*4*) où les proportions des deux isomères sont voisines de 50/50 (pas de sélectivité du tout bien que le substituant en α de l'ester (R_α) soit volumineux : C_2H_5, i.C_3H_7, C_6H_{11}). Par ailleurs, lorsque ce substituant est particulièrement gros : R_α = t. Butyle, la stéréosélectivité reste relativement faible par rapport à ce que l'on pouvait escompter.

Extrait du tableau I



	R_α	*thréo* %	*érythro* %
1	CH_3	37	63
2	C_2H_5	46	54
3	$CH(CH_3)_2$	53	47
4	C_6H_{11}	50	50
5	t.C_4H_9	69	31
6	C_6H_5	76	24

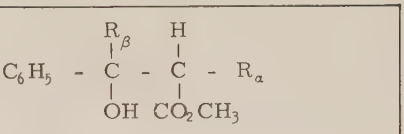
2°) Dans le cas où le composé carbonylé est une cétone, il y a toujours prédominance d'isomère *thréo* (tableaux III et IV).

---

* On admet que Rβ est plus petit que C_6H_5.

** Voir les tableaux complets.

Extrait du tableau III



	R_β	R_α	*thréo* %	*érythro* %
10	CH_3	CH_3	67	33
11	CH_3	C_2H_5	70	30
12	CH_3	$CH(CH_3)_2$	83	17
13	C_2H_5	CH_3	55	45

3°) Dans le cas où le composé carbonylé est un aldéhyde les proportions des deux isomères varient de façon régulière avec les substituants : lorsque la "grosseur" * de R_α diminue (t. C_4H_9 > C_6H_{11} > i. C_3H_7 > C_2H_5 > CH_3) [composés (5) (4) (3) (2) (1)] la stéréosélectivité, non seulement diminue (ce qui est compréhensible) mais disparaît pour R_α = C_6H_{11} (4), i. C_3H_7 (3) et C_2H_5 (2) et dans le cas où R_α = CH_3 (1) elle s'inverse nettement en faveur de l'*érythro*. Alors que d'après la "grosseur" le phényle (6) devrait se placer entre l'isopropyle et le ter. Butyle, le maximum de stéréosélectivité est atteint avec le phénylbromacétate de méthyle**.

4°) Enfin, nous avons repris les expériences de JACQUES et LAM-CHANH-BINH qui constituent en fait l'origine de notre travail (voir réf. 5 p. 18). En effet, ces auteurs ont condensé, en présence de zinc divers esters α-bromés secondaires sur divers (méthoxy-6 acyl-2)-naphtalènes. Ils ont, dans tous les cas, constaté la présence de deux β-hydroxyesters diastéréoisomères mais n'ont pu effectuer aucun dosage précis ni aucune détermination de structure. La RMN nous a permis de compléter ce travail. Les résultats sont consignés dans le Tableau V*** : effectivement les deux diastéréoisomères se forment en proportions inégales. Nous constatons dans la réaction de l'α-bromopropionate de méthyle sur le méthoxy-6 naphtaldéhyde, l'obtention de 40 % d'isomère *thréo* et 60 % d'*érythro*, ce qui est comparable à ce que nous avions obtenu avec l'aldéhyde benzoïque. D'autre part dans les réactions d'α-bromopropionates de méthyle ou d'éthyle sur les (méthoxy-6 acyl-2) naphtalènes (donc de cétones), nous observons comme dans le cas où la réaction fait intervenir l'acétophénone ou la propiophénone, environ 30 % d'isomère *érythro* et 70 % de *thréo*.

5°) *Rôle du solvant* - Il ne semble pas que la nature du solvant joue un rôle très net. (Voir tableaux VI à la page suivante).

Ce dernier peut permettre d'opérer à température variable ou dans des milieux de polarités différentes.

Pour étudier le rôle de la température, nous avons effectué la condensation du bromopropionate d'éthyle et du benzaldéhyde successivement dans le

---

* Voir note p. 7

** Rappelons que les résultats obtenus par KAGAN et coll. dans le cas où le composé carbonylé est remplacé par une base de Schiff, vont exactement dans le même sens (voir chapitre II p. 17).

*** Voir p. 34.

benzène, le toluène et le xylène. Avec les deux premiers solvants les résultats sont identiques ; avec le xylène ils sont nettement différents mais dans ce cas il y a formation d'un abondant précipité : le milieu n'est pas homogène ; on ne peut donc tirer aucune conclusion de cette expérience.

Pour étudier l'influence de la polarité du milieu, nous avons comparé les résultats obtenus dans le benzène et dans le tétrahydrofuranne (THF) :

Dans le cas de l'hydroxyester (*1*) le passage du benzène au THF ne modifie pratiquement pas les proportions (40/60 au lieu de 37/63).

Dans le cas de (*3*), on passe de 53/47 avec le benzène à 57/43 avec le THF.

Dans le cas de (*4*), la différence est plus marquée : 50/50 avec le benzène et 40/60 avec le THF mais, même dans ce cas, les résultats ne sont pas suffisamment nets pour que l'on puisse en tirer des conclusions.

Dans la série des cétones cependant, on observe une variation nette dans le cas du composé (*10*) où l'on passe de 33/67 avec le benzène à 18/82 avec le THF. Or, nous montrerons que dans ce cas la réaction est équilibrable, ce qui peut expliquer cette influence du solvant. Cependant, on n'observe pas de différence entre les deux solvants pour les autres hydroxyesters étudiés*.

TABLEAU VI

Influence du solvant

	Hydroxyesters	Solvants	*thréo* %	*érythro* %	Rdt(%)
1	C_6H_5 - CHOH - $CH(CH_3)$ - CO_2CH_3	benzène	37	63	87
		toluène	41	59	66
		xylène	54	46	42
		THF	40	60	85
3	C_6H_5 - CHOH - CH(i.C_3H_7) - CO_2CH_3	benzène	53	47	86
		THF	57	43	~ 80
4	C_6H_5 - CHOH - $CH(C_6H_{11})$ - CO_2CH_3	benzène	50	50	80
		THF	40	60	80
10	C_6H_5 - $C(OH)(CH_3)$ - $CH(CH_3)$ - CO_2CH_3	benzène	67	33	90
		THF	82	18	80
12	C_6H_5 - $C(OH)(CH_3)$ - CH(i.C_3H_7) - CO_2CH_3	benzène	83	17	30
		THF	82	18	25
	Pyridine-3 - $C(OH)(CH_3)$ - $CH(CH_3)$ - CO_2CH_3	benzène	37	63	50
		THF	35	65	50

Nous allons maintenant envisager les méthodes qui nous ont permis de doser et d'identifier ces hydroxyesters.

---

* Signalons toutefois que KAGAN et LUCHE, toujours dans le cadre de l'étude de la réaction de REFORMATSKY avec les bases de SCHIFF observent des influences de solvants beaucoup plus nettes (résultats non publiés). Dans plusieurs exemples, alors qu'avec le benzène ils obtiennent des proportions sensiblement égales des 2 isomères, ils n'en obtiennent plus qu'un avec le THF.

PARTIES EXPERIMENTALES DU CHAPITRE III

Mode opératoire "standard"

Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, on met 0,115 mole de zinc en tournures, 0,115 mole d'ester bromé, 0,1 mole de composé carbonylé (cétone ou aldéhyde), 60 cm^3 de benzène anhydre et une trace de chlorure mercurique (catalyseur). La réaction démarre généralement après léger chauffage et devient souvent violente. Il est alors nécessaire de bien refroidir. Lorsque la réaction ne s'entretient plus toute seule, on chauffe 1 heure à doux reflux. Puis, après refroidissement, on hydrolyse par 40 cm^3 d'acide sulfurique dilué à 10 %, lave au bicarbonate et à l'eau. Après avoir séché sur sulfate de sodium, le solvant est chassé. Le mélange est alors distillé (ou recristallisé).

Matières premières :

- *Zinc* : nous utilisons du zinc en planures très fines, particulièrement réactif.

- *Esters-α bromés* : certains esters méthyliques ont été préparés avec des rendements de 60 % à 80 % environ par estérification des acides α-bromés selon CLINTON et LASKOWSKI (1) : on chauffe à reflux pendant 6 heures 1 mole d'acide, 3 moles de méthanol commercial, 300 cm^3 de chlorure d'éthylène et 3 cm^3 de H_2SO_4 conc. La couche aqueuse est alors décantée. La couche organique est lavée jusqu'à neutralité. Après avoir séché sur sulfate de sodium, le solvant est chassé et l'ester distillé.

CH_3 - CH(Br) - CO_2CH_3 E = 150°

C_2H_5 - CH(Br) - CO_2CH_3 E = 170-172°

i.C_3H_7 - CH(Br) - CO_2CH_3 E = 174°

- Les esters de l'acide α-bromo α-phénylacétique ont été préparés selon ANSCHUTZ (2). A un mélange de 204 g d'acide phénylacétique et 12 g de phosphore rouge, on ajoute goutte à goutte 480 g de brome (gros excès). Lorsque l'addition est terminée, on chauffe pendant 6 heures environ à douce ébullition. Puis on distille : E_{17} = 138-141° et recueille 115 g de bromure α-bromé.

Les esters sont préparés par addition d'un gros excès d'alcool (5 fois) au bromure refroidi dans la glace.

C_6H_5 - CHBr - CO_2CH_3 E_{17} = 147°

C_6H_5 - CHBr - CO_2Et E_{13} = 132°

- L'α-bromo α-cyclohexyl acétate de méthyle est préparé selon un processus identique à partir de l'acide α-cyclohexyl acétique. Ce dernier est obtenu par hydrogénation sous pression de l'acide phényl acétique (3).

C_6H_{11} - CH_2 - CO_2H E_{16} = 139-140°

C_6H_{11} - CHBr - CO_2CH_3 E_1 = 135°

L'α-bromo α-t.butylacétate de méthyle a été obtenu à partir de l'acide α-t.butylacétique. Ce dernier a été préparé d'après WIDEQUIST (4) : on additionne de l'iodure de méthyle magnésium sur de l'isopropylidène malonate

d'éthyle de façon à obtenir, après hydrolyse, du t. butylmalonate d'éthyle (E_8 = 98-100°) qui est saponifié par la potasse alcoolique. Le sel de potassium cristallise en aiguilles. Il est décomposé par l'acide sulfurique dilué. L'acide t. butylmalonique fond, après recristallisation dans le toluène à 152-153°. Il est décarboxylé par chauffage sur la flamme en récipient ouvert. L'acide tertiobutylacétique est un liquide qui bout à 186°.

Un essai de bromuration dans les conditions d'ANSCHUTZ (voir ci-dessus) conduit essentiellement à l'acide α-bromé qui est facilement estérifié par le diazométhane. L'α-bromo α-t. butylacétate de méthyle bout à 108-110° sous 80 mm.

Hydroxyesters :

Les résultats des différentes réactions sont consignés dans les tableaux suivants.

Réactifs	Hydroxyesters	Rdt	Eb °
C_6H_5 - CHO + CH_3-CHBr - CO_2CH_3	C_6H_5 - CHOH - $CH(CH_3)$ - CO_2CH_3	87 %	E_3 = 111 - 113°
C_6H_5 - CHO + CH_3 - CHBr - $CO_2C_2H_5$	C_6H_5 - CHOH - $\underset{\displaystyle CH_3}{CH}$ - $CO_2C_2H_5$	83 %	E_3 = 120-122°
C_6H_5 - CHO + C_2H_5 - CHBr - CO_2CH_3	C_6H_5 - CHOH - $\underset{\displaystyle C_2H_5}{CH}$ - CO_2CH_3	87 %	E_7 = 141-142°
C_6H_5 - CHO + i. C_3H_7-CHBr - CO_2CH_3	C_6H_5 - CHOH - $\underset{\displaystyle CH(CH_3)_2}{CH}$ - CO_2CH_3	86 %	E_3 = 124° -126°
C_6H_5 - CHO + C_6H_{11} - CHBr - CO_2CH_3	C_6H_5 - CHOH - $\underset{\displaystyle C_6H_{11}}{CH}$ - CO_2CH_3	80 %	E_1 = 158-161° (cristallisé)
C_6H_5 - CHO + t. C_4H_9 - CHBr - CO_2CH_3	C_6H_5 - CHOH - $\underset{\displaystyle C(CH_3)_3}{CH}$ - CO_2CH_3	82 %	brut
C_6H_5 - CHO + C_6H_5 - CHBr - CO_2CH_3	C_6H_5 - CHOH - $\underset{\displaystyle C_6H_5}{CH}$ - CO_2CH_3	87 %	cristallisé
C_6H_5 - CHO + C_6H_5 - CHBr - $CO_2C_2H_5$	C_6H_5 - CHOH - $\underset{\displaystyle C_6H_5}{CH}$ - $CO_2C_2H_5$	87 %	cristallisé
C_6H_5 - CO - CH_3 + CH_3 - CHBr - CO_2CH_3	C_6H_5 - $\underset{\displaystyle CH_3}{COH}$ - $\underset{\displaystyle CH_3}{CH}$ - CO_2CH_3	87 %	$E_{1,5}$ = 101-103°
C_6H_5 - CO - CH_3 + CH_3 - CHBr - $CO_2C_2H_5$	C_6H_5 - $\underset{\displaystyle CH_3}{COH}$ - $\underset{\displaystyle CH_3}{CH}$ - $CO_2C_2H_5$	87 %	E_3 = 109-110°
C_6H_5 - CO - CH_3 + C_2H_5 - CHBr - CO_2CH_3	C_6H_5 - $\underset{\displaystyle CH_3}{COH}$ - $\underset{\displaystyle C_2H_5}{CH}$ - CO_2CH_3	80 %	$E_{1,5}$ = 107-109°
C_6H_5 - CO - CH_3 + i. C_3H_7 - CHBr - CO_2CH_3	C_6H_5 - $\underset{\displaystyle CH_3}{COH}$ - $\underset{\displaystyle CH(CH_3)_2}{CH}$ - CO_2CH_3	30 %	brut
C_6H_5 - CO - C_2H_5 + CH_3 - CHBr - CO_2CH_3	C_6H_5 - $\underset{\displaystyle C_2H_5}{COH}$ - $\underset{\displaystyle CH_3}{CH}$ - CO_2CH_3	75 %	E_3 = 111-117°
C_6H_5 - CO - C_2H_5 + CH_3 - CHBr - $CO_2C_2H_5$	C_6H_5 - $\underset{\displaystyle C_2H_5}{COH}$ - $\underset{\displaystyle CH_3}{CH}$ - $CO_2C_2H_5$	78 %	E_3 = 115-116°

REACTIONS AVEC LES METHOXY-6 ACYL-2 NAPHTALENES.

Réactifs	Hydroxyesters	Rdt*
$OCH_3^{(6)}$ - $C_{10}H_6^{(2)}$ - CHO + CH_3 - CH Br - CO_2CH_3	$OCH_3^{(6)}$ - $C_{10}H_6^{(2)}$ - CH OH - $\underset{\displaystyle CH_3}{CH}$ - CO_2CH_3	95 %
$OCH_3^{(6)}$ - $C_{10}H_6^{(2)}$ - CO - CH_3 + CH_3 - CHBr - CO_2CH_3	$OCH_3^{(6)}$ - $C_{10}H_6^{(2)}$ - $\underset{\displaystyle CH_3}{C}$ OH - $\underset{\displaystyle CH_3}{CH}$ - CO_2CH_3	71 %
$OCH_3^{(6)}$ - $C_{10}H_6^{(2)}$ - CO - C_2H_5 + CH_3 - CHBr - $CO_2C_2H_5$	$OCH_3^{(6)}$ - $C_{10}H_6^{(2)}$ - $\underset{\displaystyle C_2H_5}{C}$ OH - $\underset{\displaystyle CH_3}{CH}$ - $CO_2C_2H_5$	77 %
$OCH_3^{(6)}$ - $C_{10}H_6^{(2)}$ - CO - C_3H_7 + CH_3 - CHBr - CO_2CH_3	$OCH_3^{(6)}$ - $C_{10}H_6^{(2)}$ - $\underset{\displaystyle C_3H_7}{C}$ OH $\underset{\displaystyle CH_3}{CH}$ - CO_2CH_3	70 %
$OCH_3^{(6)}$ - $C_{10}H_6^{(2)}$ - CO - C_3H_7 + CH_3 - CHBr - $CO_2C_2H_5$	$OCH_3^{(6)}$ - $C_{10}H_6^{(2)}$ - $\underset{\displaystyle C_3H_7}{C}$ OH - $\underset{\displaystyle CH_3}{CH}$ - $CO_2C_2H_5$	80 %

* Les mélanges d'hydroxyesters ont été débarrassés de la cétone de départ par traitement au réactif de Girard.

Ces réactions ont été décrites par Lam-Chanh-Binh :

Thèse d'université 1959.

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE III

(1) - R.O. CLINTON et S.C. LASCOWSKY - J. amer. Chem. Soc, 1948, *70*, 3135.

(2) - R. ANSCHUTZ - Ann., 1907, *354* , 127.

(3) - R. ADAMS et J.R. MARSHALL - J. amer. chem. Soc., 1928, *50*, 1972

(4) - S. WIDEQUIST - Arkiv., 1946, *23* B n° 4.

CHAPITRE IV

MÉTHODES DE DOSAGE ET DE DÉTERMINATION DES STRUCTURES; OBTENTION D'ISOMÈRES PURS

I - METHODES POSSIBLES DE DOSAGE -

Plusieurs méthodes de séparation et de dosage des hydroxyesters diastéréoisomères paraissaient au départ, utilisables : distillation, cristallisation fractionnée, chromatographie sur colonne ou sur plaque, chromatographie en phase vapeur, Infra-Rouge....

1) la *distillation* ne permet aucune séparation même partielle.

2) la *cristallisation fractionnée* a permis dans certains cas d'obtenir un des deux diastéréoisomères à l'état pur. Ainsi, l'hydroxy-3 phényl-3 méthyl- 2 propionate de méthyle (*1*) refroidi à -15° laisse déposer des cristaux purs (*thréo*)*. De la même façon, l'hydroxy-3 phényl-3 méthyl-2 butyrate de méthyle (*10*) (*thréo*) cristallise à partir du mélange dans le pentane à -15°.

Mais ces séparations ne sont absolument pas quantitatives et ne permettent pas d'avoir une idée précise des proportions relatives.

Dans d'autres cas, dans l'espoir d'obtenir une séparation meilleure ou plus facile, nous avons réduit le mélange des deux hydroxyesters diastéréoisomères par l'hydrure de Lithium et Aluminium et séparé, l'un des diols obtenus par cristallisation. Par exemple, le diphényl-2, 3 propanediol-1, 3 *érythro*, a été obtenu pur par cette méthode. Il en est de même, du phényl-3 méthyl-2 butane diol-1, 3 (*thréo*). Mais là encore nous n'avons guère de renseignements sur les proportions.

Comme l'avaient fait précédemment Canonica et coll. (voir p. 15) nous avons séparé par cristallisation fractionnée les acides obtenus par saponification des mélanges d'hydroxyesters : hydroxy-3 phényl-3 éthyl-2 propionate de méthyle (2) d'une part, et hydroxy-3 phényl-3 isopropyl-2 propionate de méthyle (3) d'autre part.

Dans chaque cas nous avons obtenu les acides *thréo* et *érythro* cristallisés puis les esters méthyliques correspondants en réestérifiant par le diazométhane. Mais, puisqu'ainsi que nous l'avons vu la saponification d'un hydroxyester pur fournit des mélanges, aucune conclusion ne peut être tirée de cette expérience. Elle nous a simplement permis d'obtenir des hydroxyesters stériquement purs, ce qui est très important pour la suite de notre travail.

---

* Les configurations que nous indiquons pour chaque composé stériquement pur ont été déterminées ultérieurement grâce à la Résonance Magnétique Nucléaire et à l'Infra-Rouge.

TABLEAU I

Réactions avec le benzaldéhyde. Esters méthyliques : $C_6H_5 - \underset{OH}{\overset{H_\beta}{C}} - \underset{CO_2CH_3}{\overset{H_\alpha}{C}} - R_\alpha$ - Spectres de RMN

	Hydroxyesters	% dans le mélange		$J_{H_\alpha H_\beta}$		ν_{H_β}		ν_{H_α}		ν_{CH_3} (ester)		ν_{R_α}	
		t	e	t	e	t	e	t	e	t	e	t	e
1	$C_6H_5 - \underset{OH}{\overset{H}{C}} - \underset{CO_2CH_3}{\overset{H}{C}} - CH_3$ $CDCl_3$*	37	63	8,6	4,7	284	303			221	215	55,5	66
2	$C_6H_5 - \underset{OH}{\overset{H}{C}} - \underset{CO_2CH_3}{\overset{H}{C}} - C_2H_5$ CS_2	46	54	8,4	6,2	272	283			210	205		
3	$C_6H_5 - \underset{OH}{\overset{H}{C}} - \underset{CO_2CH_3}{\overset{H}{C}} - CH(CH_3)_2$ $CDCl_3$	53	47	6,4	8,2	290	289	~ 152,5	161	212	205	53,5 CH_3 58,5 CH_3	
4	$C_6H_5 - \underset{OH}{\overset{H}{C}} - \underset{CO_2CH_3}{\overset{H}{C}} - C_6H_{11}$ $CDCl_3$	50	50	5,6	7,8	302	297,5			211	206,5		
5	$C_6H_5 - \underset{OH}{\overset{H}{C}} - \underset{CO_2CH_3}{\overset{H}{C}} - C(CH_3)_3$ $CDCl_3$	69	31	4,5	10,1	303	297	154	158	208	190	60	
6	$C_6H_5 - \underset{OH}{\overset{H}{C}} - \underset{CO_2CH_3}{\overset{H}{C}} - C_6H_5$ $CDCl_3$	76	24	9,2	7,6	315	321	240		222	209		

* Solvant.

TABLEAU II

Réactions avec le benzaldéhyde. Esters éthyliques : $C_6H_5 - \underset{OH}{\overset{H_\beta}{C}} - \underset{CO_2CH_2CH_3}{\overset{H_\alpha}{C}} - R_\alpha$ - Spectres de RMN

	Hydroxyesters	% dans le mélange t	% dans le mélange e	$J_{H_\alpha H_\beta}$ t	$J_{H_\alpha H_\beta}$ e	ν_{H_β} t	ν_{H_β} e	ν_{H_α} t	ν_{H_α} e	$\nu_{CH_2-CH_3}$ (ester) t	$\nu_{CH_2-CH_3}$ (ester) e	ν_{R_α} t	ν_{R_α} e
8	$C_6H_5-\underset{OH}{\overset{H}{C}}-\underset{CO_2C_2H_5}{\overset{H}{C}}-CH_3$ CS_2^*	42	58							238 67	235 63	49	58
9	$C_2H_5-\underset{OH}{\overset{H}{C}}-\underset{CO_2C_2H_5}{\overset{H}{C}}-C_6H_5$ CS_2	77	23	9,0	7,0	298	303			67	57		

*Solvant.

TABLEAU III

Réactions avec les cétones. Esters méthyliques : $C_6H_5 - \underset{\underset{OH}{|}}{\overset{\overset{R_\beta}{|}}{C}} - \underset{\underset{CO_2CH_3}{|}}{\overset{\overset{H_\alpha}{|}}{C}} - R_\alpha$ - Spectres de RMN

	Hydroxyesters	% dans le mélange		ν_{H_α}		$\nu_{CH_3\ (ester)}$		ν_{R_α}		ν_{R_β}	
		t	e	t	e	t	e	t	e	t	e
10	$C_6H_5 - \underset{\underset{OH}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}} - \underset{\underset{CO_2CH_3}{|}}{\overset{\overset{H}{|}}{C}} - CH_3$ CS_2*	67	33	180	171	204	222	77	57	86	92
11	$C_6H_5 - \underset{\underset{OH}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}} - \underset{\underset{CO_2CH_3}{|}}{\overset{\overset{H}{|}}{C}} - C_2H_5$ CS_2	70	30	159	<159	196	219			80	82
12	$C_6H_5 - \underset{\underset{OH}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}} - \underset{\underset{CO_2CH_3}{|}}{\overset{\overset{H}{|}}{C}} - CH(CH_3)_2$ CS_2	83 mauvais rendement	17	170	162	200	222	62	$(CH_3)_2$ 39	88	88
13	$C_6H_5 - \underset{\underset{OH}{|}}{\overset{\overset{C_2H_5}{|}}{C}} - \underset{\underset{CO_2CH_3}{|}}{\overset{\overset{H}{|}}{C}} - CH_3$ CS_2	55	45	177	166	196	218	74	49	33	(CH_3) 34

* Solvant

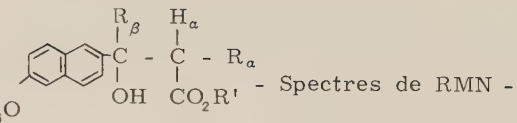
TABLEAU IV

Réactions avec les cétones - Esters éthyliques : $C_6H_5 - \underset{OH}{\overset{H_\beta}{C}} - \underset{CO_2CH_2-CH_3}{\overset{H_\alpha}{C}} - R_\alpha$ - Spectres de RMN

	Hydroxyesters	% dans le mélange		ν_{H_α}		$\nu_{CH_2-CH_3}$ (ester)		ν_{R_α}		ν_{R_β}	
		t	e	t	e	t	e	t	e	t	e
16	$C_6H_5 - \underset{OH}{\overset{CH_3}{C}} - \underset{CO_2C_2H_5}{\overset{H}{C}} - CH_3$ CS_2*	60	40	171	168	227 54	246 73	74	51	78	85
17	$C_6H_5 - \underset{OH}{\overset{C_2H_5}{C}} - \underset{CO_2C_2H_5}{\overset{H}{C}} - CH_3$ CS_2	60	40	176	165	226 49	249 73	75	50		

* Solvant

TABLEAU V

Réactions effectuées avec les méthoxy-6 acyl-2 naphtalènes :  - Spectres de RMN -

		% dans le mélange		$H_\alpha H_\beta$		ν_{H_β} ν_{H_β}		ν_{H_α}		$\nu_{R'(ester)}$		ν_{R_α}	
		t	e	t	e	t	e	t	e	t	e	t	e
7	$OCH_3^{(6)}$ - $C_{10}H_6^{(2)}$ - C(H)(OH) - C(H)(CO_2CH_3) - CH_3 $CDCl_3$*	40	60	8,7	5,4	291	309			220	212	54	68
14	$OCH_3^{(6)}$ - $C_{10}H_6^{(2)}$ - C(CH_3)(OH) - CH(CO_2CH_3) - CH_3 $CDCl_3$	74	26			92	97			206	226	78	57
18	$OCH_3^{(6)}$ - $C_{10}H_6^{(2)}$ - C(C_2H_5)(OH) - C(H)($CO_2C_2H_5$) - CH_3 $CDCl_3$	67	33			39 (CH_3) 41		190	178	228 53	255 75	82	57
15	$OCH_3^{(6)}$ - $C_{10}H_6^{(2)}$ - C(C_3H_7)(OH) - C(H)(CO_2CH_3) - CH_3 $CDCl_3$	68	32							198	225	82	65
19	$OCH_3^{(6)}$ - $C_{10}H_6^{(2)}$ - C(C_3H_7)(OH) - C(H)($CO_2C_2H_5$) - CH_3 $CDCl_3$	65	35							225	256	85	59

* Solvant

II - APPLICATION DE LA RMN AU DOSAGE D'UN MELANGE D'HYDROXY-ESTERS DIASTEREOISOMERES -

Les hydroxyesters de formule générale Ar - $CR_\beta(OH)$ - $CH(R_\alpha)$ - CO_2R' (R_β = H ou Alcoyle, R_α = Alcoyle) donnent des spectres de RMN particulièrement simples malgré le nombre relativement élevé de protons.

En effet, l'environnement de chaque atome d'hydrogène ou chaque groupe d'atomes est tel qu'ils résonent dans des régions nettement différentes du spectre (protons aromatiques, hydrogène tertiaire situé en α d'un phényle et d'un hydroxyle, protons du radical de l'ester...).

D'autre part, les protons sont souvent isolés et les couplages sont peu fréquents.

Prenons par exemple les deux diastéréoisomères de l'hydroxy-3 phényl-3 méthyl-2 propionate de méthyle (1) et examinons le spectre.

$$C_6H_5 - \underset{OH}{\overset{H_\beta}{C_\beta}} - \underset{CO_2CH_3}{\overset{H_\alpha}{C_\alpha}} - CH_3 \qquad (1)$$

Le méthyle du groupe OCH_3 de l'ester donne une bande unique intense dans la région 200 à 250 Hz. Le proton porté par le carbone α donne un multiplet peu distinct vers 150 à 200 Hz. Le CH_3, porté par le carbone α donne un doublet assez intense vers 80 Hz ; enfin, le proton du carbone β donne un doublet faible mais très net vers 300 Hz. (figure 1).

Le cas choisi ici est particulièrement simple, mais tous les exemples que nous avons étudiés présentent des spectres avec un nombre restreint de bandes et au moins pour certaines d'entre elles, nettement différenciées.

Mais ce qui est remarquable et prend une grande valeur pratique en ce qui concerne les dosages, c'est que les deux isomères d'un même couple d'hydroxyesters donnent des spectres non superposés : les fréquences de résonance sont différentes pour chaque groupe de protons identiques. Si nous reprenons l'exemple précédent, le spectre du mélange des deux diastéréoisomères se présente comme indiqué sur la figure 2 : la plupart des signaux sont dédoublés, prouvant ainsi que l'on est en présence de deux corps. La différence des fréquences de résonance du OCH_3 par exemple entre les deux isomères peut aller de 4 à 20 Herz environ. Il en est de même pour le proton du carbone β.

Puisque dans la plupart des cas nous avons obtenu un ou les deux isomères purs, nous avons pu vérifier que l'attribution des bandes, dans le spectre du mélange était correcte.

D'autre part, lorsque nous n'avons isolé aucun des deux diastéréoisomères, certaines bandes, telle la bande OCH_3 de l'ester, sont toujours suffisamment différenciées pour permettre l'identification et le dosage : par simple intégration des signaux bien individualisés, on obtient la proportion des deux isomères dans le mélange. (La précision des analyses est de l'ordre de 5 %).

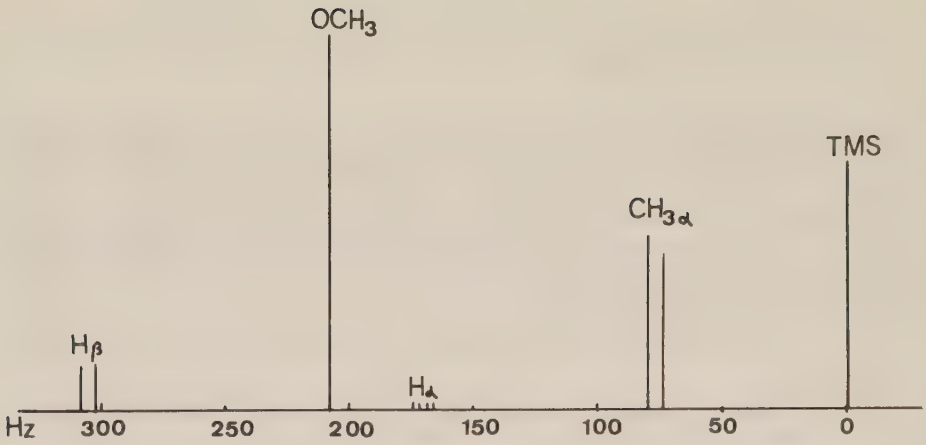


fig.1 : isomère pur

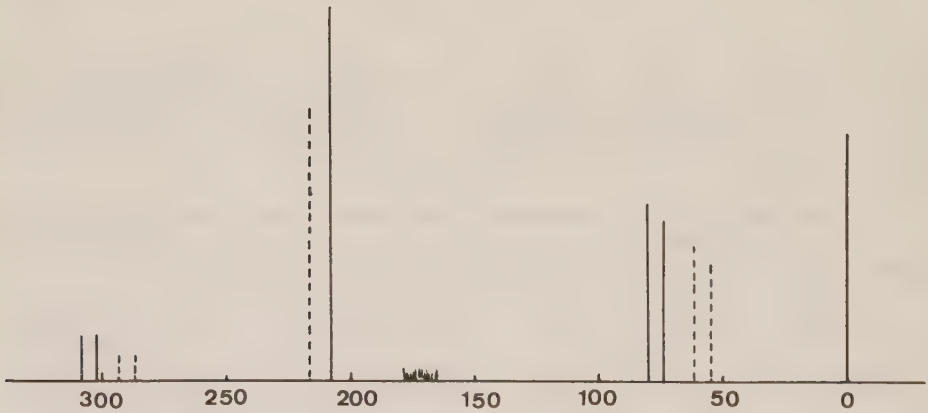


fig.2 : mélange des 2 diastéréoisomères

Figures 1 et 2 - SPECTRES RMN du COMPOSE $C_6H_5 - \underset{\underset{OH}{|}}{\overset{H_\beta}{C_\beta}} - \underset{\underset{CO_2CH_3}{|}}{\overset{H_\alpha}{C_\alpha}} - CH_{3\alpha}$

III - DETERMINATION DES STRUCTURES : ANALYSE DES SPECTRES IR ET DE RMN

1 - Les spectres Infra-Rouge.

Les β-hydroxyesters sont susceptibles de donner des liaisons hydrogène intramoléculaires entre l'hydroxyle et le carbonyle de l'ester. Or, nous verrons que les isomères *thréo* et *érythro* ne se chélatent * pas avec la même facilité. Si une méthode permet d'apprécier l'intensité des liaisons hydrogène

* Nous employons les termes chélation ou liaison hydrogène : dans tous les cas (sauf précision contraire) il s'agit de chélation ou de liaison hydrogène *intramoléculaire*.

de chaque diastéréoisomère, on en déduira des renseignements sur leur structure. Or, les hydroxyles chélatés donnent en Infra-Rouge, une bande d'absorption dans la région du spectre située vers 3 500 cm^{-1}, à côté de la bande OH libre située vers 3 600 cm^{-1}. (La chélation intramoléculaire subsiste lorsque le produit est en solution diluée : ~ 0,005 M/litre, contrairement à l'association intermoléculaire. Les bandes correspondantes sont donc facilement repérables). Nous avons donc enregistré les spectres IR de nos hydroxyesters stériquement purs * . Nous avons constaté dans la plupart des cas deux bandes OH : la bande OH libre (3 610 à 3 630 cm^{-1}) et une bande OH associé (3 530 à 3 550 cm^{-1}).

Examinons tout d'abord les spectres des β-hydroxyesters ayant un hydroxyle secondaire :

$$C_6H_5 - \underset{\underset{OH}{|}}{\overset{H_\beta}{\overset{|}{C_\beta}}} - \underset{\underset{CO_2R'}{|}}{\overset{H_\alpha}{\overset{|}{C_\alpha}}} - R_\alpha$$

R' = CH_3 ou C_2H_5

R_α = Alcoyle

Nous avons relevé pour chaque couple de diastéréoisomères, un certain nombre de caractéristiques permettant de les classer en deux familles A et B :

a) La distance $\Delta\nu$ qui sépare la bande OH associé de la bande OH libre est pour un des isomères de chaque couple, égale à 100-110 cm^{-1} alors que pour l'autre isomère cette distance est voisine de 80 cm^{-1}. Nous appellerons A la famille des isomères ayant un grand $\Delta\nu$ et B l'autre famille.

b) Dans la famille A, on constate que la bande OH associé devient de plus en plus intense ** quand R_α est successivement méthyle, éthyle, isopropyle, cyclohexyle et ter. Butyle. Cette augmentation est particulièrement nette à partir de R_α = i. C_3H_7. En effet le rapport des coefficients d'extinction apparents des bandes OH associé et OH libre : $\frac{\varepsilon^{(a)}_{associé}}{\varepsilon^{(a)}_{libre}}$ est de 0,63 pour R_α = CH_3, 0,67 pour R_α = C_2H_5 et passe à 1,27 pour R_α = i. C_3H_7, 1,60 pour R_α = cyclohexyle et 2,07 pour R_α = t. C_4H_9 ! (Voir tableau VII).

c) On constate dans cette famille A la présence d'une bande OH associé peu intense vers 3 575 cm^{-1}.

d) Dans la famille B, la bande OH associé diminue régulièrement quand R_α est successivement méthyle, éthyle, isopropyle, cyclohexyle et disparaît pratiquement pour R_α = t. Butyle. Cette diminution est particulièrement nette à partir de $R\alpha$ = isopropyle. En effet, le rapport des coefficients d'extinction apparents $\frac{\varepsilon^{(a)}_{associé}}{\varepsilon^{(a)}_{libre}}$ est 1 lorsque R_α = CH_3, 0,80 lorsque R_α = C_2H_5 et tombe à 0,53 pour R_α = i. C_3H_7 et 0,49 pour R_α = cyclohexyle.

---

* Tous les spectres ont été enregistrés à deux concentrations : environ 0,005 M/l et 0,001 M/l. Dans les deux cas les rapports des coefficients d'extinction apparents du OH libre et du OH associé reste constant, contrairement à ce qui se passerait s'il s'agissait de chélation intermoléculaire.

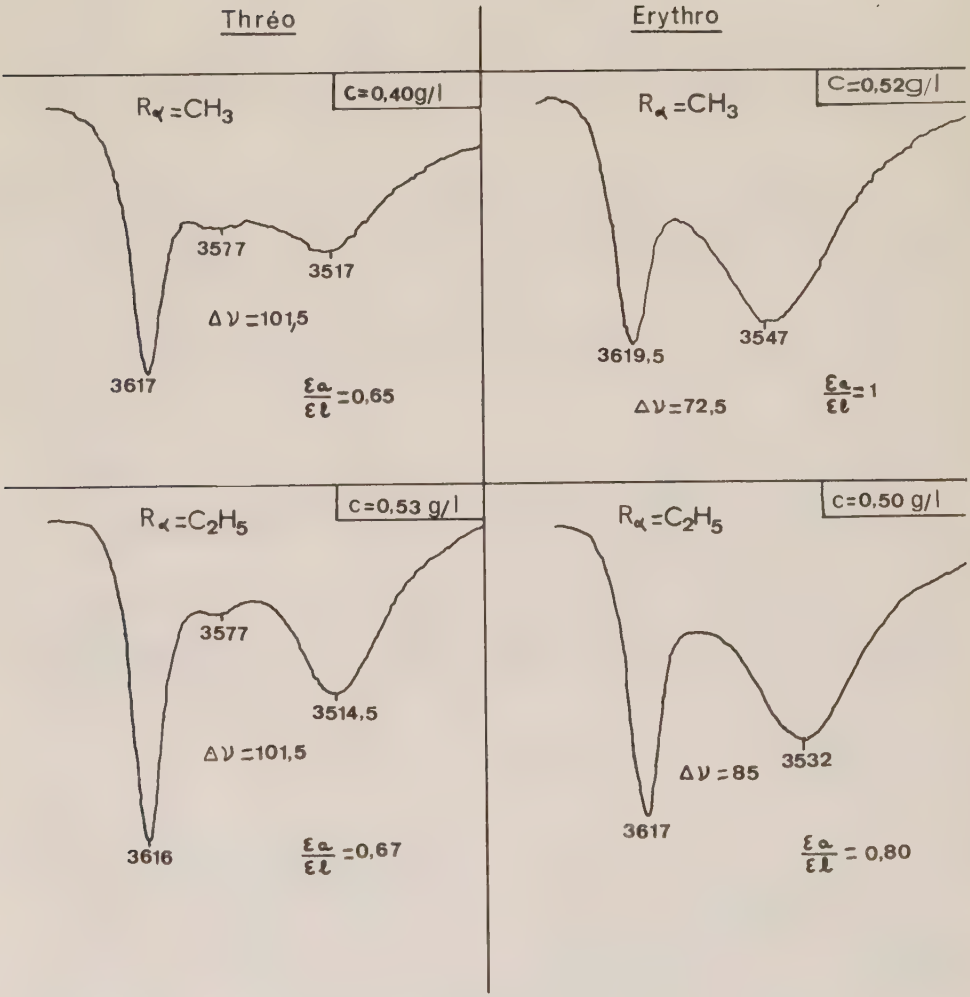
Nous remercions Mademoiselle Marie-Jeanne Scholl qui a enregistré la plupart de ces spectres.
L'appareil utilisé est un Perkin-Elmer 221.

** On peut admettre que le coefficient d'absorption intrinsèque est le même à travers toute la série ; dans ce cas l'intensité des bandes OH associé permet de comparer approximativement les populations des conformations associées pour chaque hydroxyester.

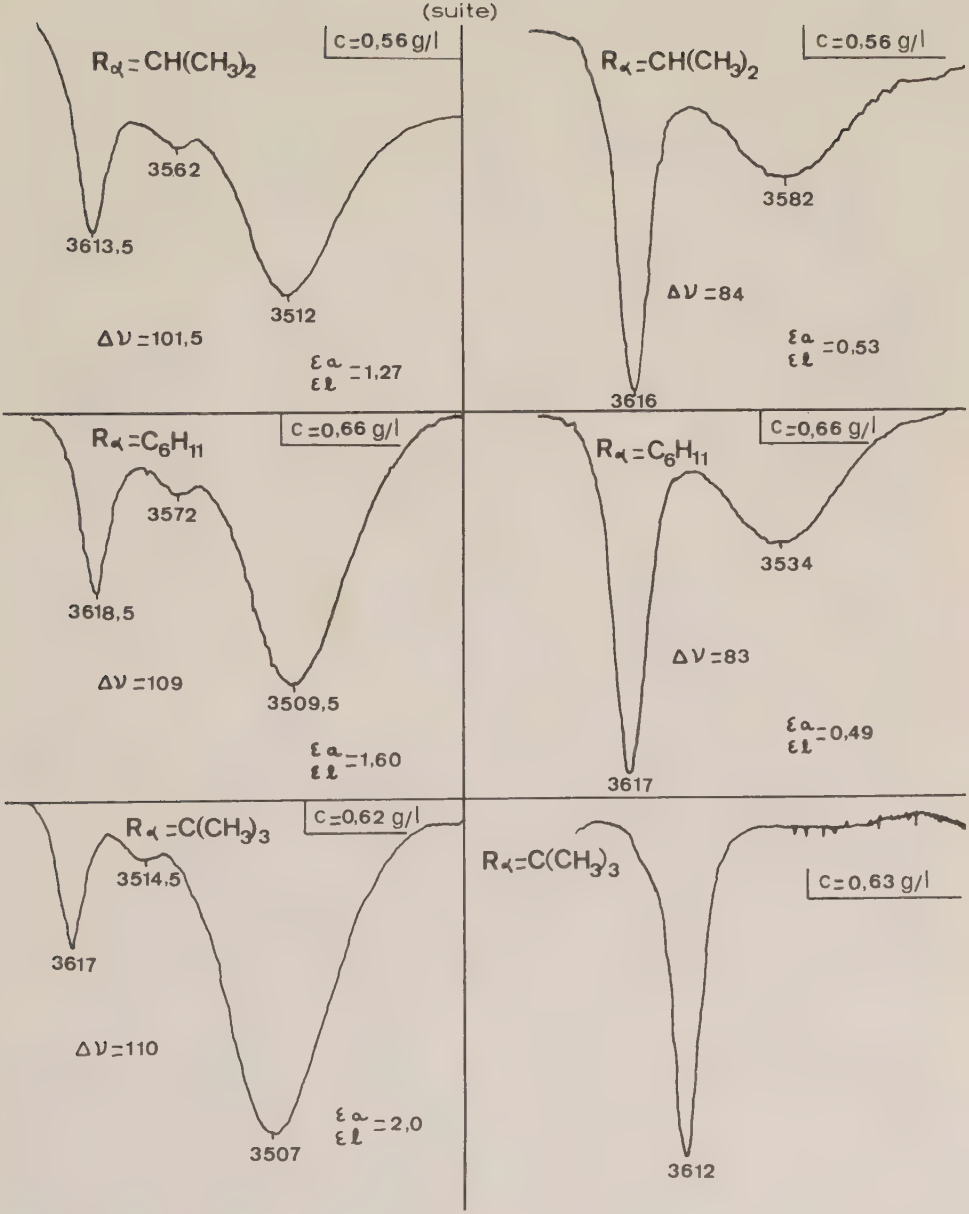
Tableau VII

SPECTRES IR des COMPOSES : $C_6H_5-\underset{OH}{\overset{R_\beta}{C}}-\underset{H}{\overset{CO_2CH_3}{C}}-R_\alpha$

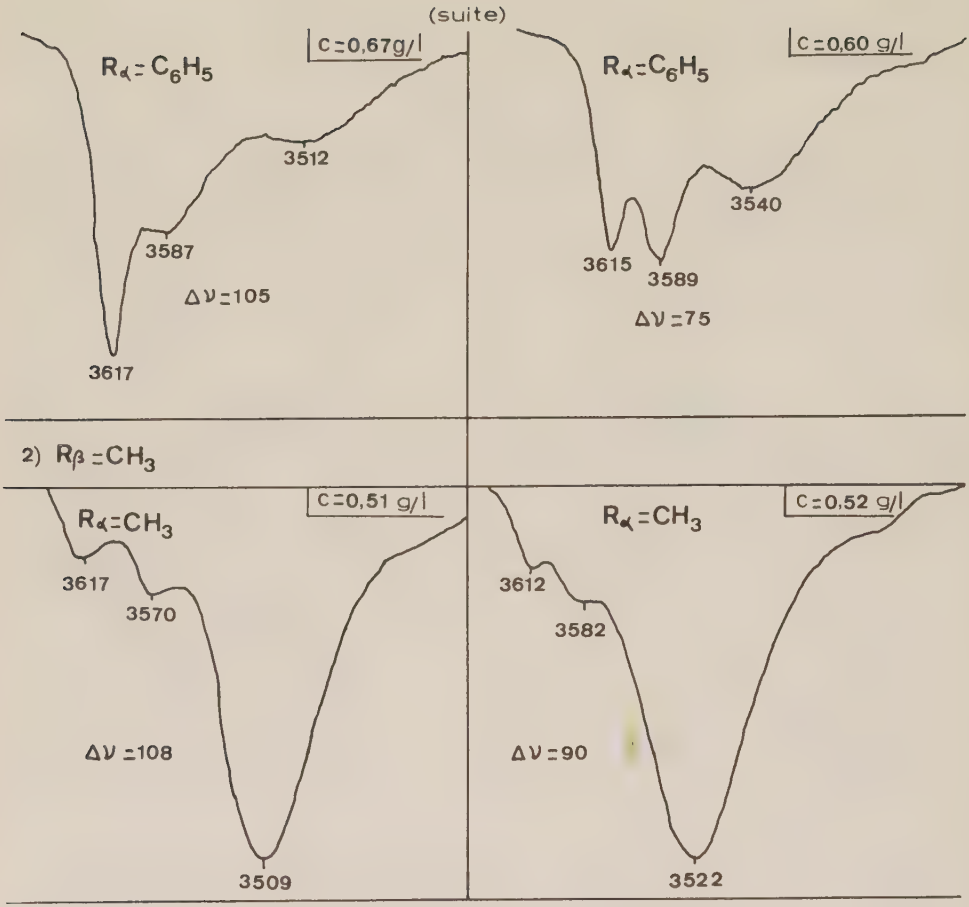
1) $R_\beta = H$



(suite)


$R_\alpha = CH(CH_3)_2$
c = 0,56 g/l
3562
3613,5
3512
Δν = 101,5
$\frac{\varepsilon a}{\varepsilon \ell}$ = 1,27
$R_\alpha = CH(CH_3)_2$
c = 0,56 g/l
3582
Δν = 84
3616
$\frac{\varepsilon a}{\varepsilon \ell}$ = 0,53
$R_\alpha = C_6H_{11}$
c = 0,66 g/l
3572
3618,5
Δν = 109
3509,5
$\frac{\varepsilon a}{\varepsilon \ell}$ = 1,60
$R_\alpha = C_6H_{11}$
c = 0,66 g/l
3534
Δν = 83
3617
$\frac{\varepsilon a}{\varepsilon \ell}$ = 0,49
$R_\alpha = C(CH_3)_3$
c = 0,62 g/l
3514,5
3617
Δν = 110
3507
$\frac{\varepsilon a}{\varepsilon \ell}$ = 2,0
$R_\alpha = C(CH_3)_3$
c = 0,63 g/l
3612

(suite)



Quelles conclusions peut-on tirer de ces faits ?

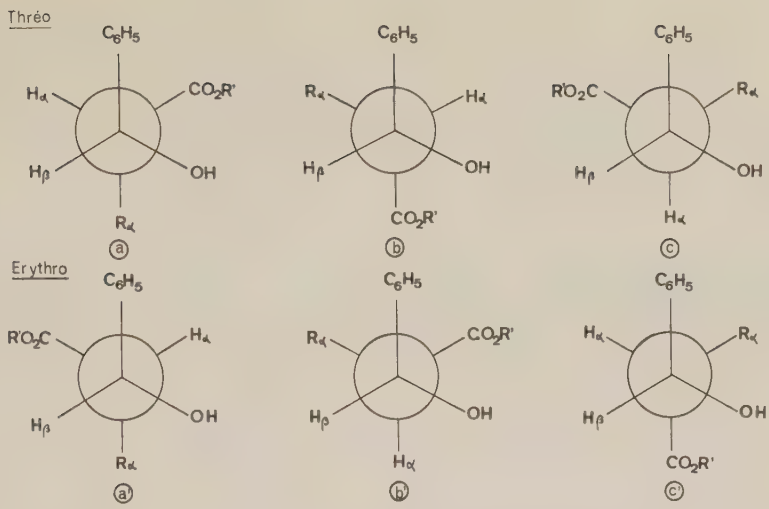
Il est admis que la distance Δν qui sépare les bandes OH libre et OH associé est une fonction de la force de la liaison (5) (à condition que les effets polaires restent constants) : plus cette distance est grande, plus la liaison est forte (ou plus exactement, plus la liaison est courte).

Donc, *dans la famille A les liaisons hydrogène sont plus fortes que dans la famille B.*

Nous allons donc essayer de voir si les isomères *thréo* sont plus favorables à la chélation intramoléculaire que les *érythro* ou si l'inverse se produit : représentons en projection de Newman les trois conformations possibles de chaque isomère (nous ne retiendrons que les formes "décalées" en faisant totalement abstraction des formes "éclipsées" beaucoup moins probables).

Soient a, b, c les conformations possibles de la forme *thréo* et a', b', c' les conformations possibles de la forme *erythro*. Nous allons essayer de discuter leur "poids" relatifs. Si les formes chélatées sont plus favorisées dans l'isomère *thréo* que dans l'*érythro* c'est le premier que nous avons appelé A.

Plusieurs facteurs peuvent jouer un rôle dans la stabilisation des conformations :



1) un conformère est d'autant plus stable que les contraintes stériques y sont minimum.

2) des liaisons hydrogène inter ou intramoléculaires stabilisent les conformations où elles interviennent.

3) les moments dipolaires peuvent selon leur sens et leur intensité stabiliser ou déstabiliser certaines conformations.

Certaines structures seront favorisées par plusieurs facteurs intervenant simultanément dans le même sens (par exemple effet stérique et chélation intramoléculaire), d'autres au contraire seront défavorisées par plusieurs facteurs simultanément et auront alors une faible probabilité d'existence.

Dans d'autres cas, ces différents effets peuvent entrer en compétition, les uns stabilisant un conformère, les autres au contraire le déstabilisant et réciproquement. On aboutit alors généralement à un équilibre entre deux formes (ou d'avantage), cet équilibre étant plus ou moins déplacé en faveur d'un conformère suivant l'importance relative des facteurs compétitifs.

Nous nous trouvons donc devant un problème complexe, car il n'existe pas de méthode permettant de prévoir l'influence de tous les facteurs dans la stabilisation de chaque conformation.

Il semble cependant que deux effets soient relativement faciles à prévoir dans notre cas : les effets stériques et l'influence des liaisons hydrogène intramoléculaires. Nous allons les examiner successivement.

a) l'effet stérique : comparons, sous cet angle uniquement, les trois conformations de chaque isomère :

Isomère thréo

- La conformation *a* est favorisée par le fait qu'il n'y a pas d'interaction entre les deux substituants volumineux C_6H_5 et R_α qui sont *trans* l'un par rapport a l'autre. Cependant il y aura des interactions C_6H_5 - CO_2R' , CO_2R' - OH, OH - R_α.

- Dans la conformation *b*, C_6H_5 et R_α sont gauches : il en résulte de fortes interactions. Cependant, les hydrogènes étant *trans*, les contraintes stériques sont moindres que si les "substituants" étaient voisins.

Les interactions stériques sont moindres dans le 1er schéma où les hydrogènes sont *trans* que dans le 2ème où ils sont *gauches*.

La conformation *c* est très défavorisée : fortes intéractions C_6H_5-R_α et de plus les hydrogènes étant *cis* les 4 substituants vont se gêner : CO_2R' - C_6H_5, C_6H_5 -R_α, R_α -OH.

Il en résulte que *c* est sûrement la moins probable des trois conformations envisagées.

Isomère érythro

- La conformation *a'* fait intervenir les interactions stériques minimum : C_6H_5 et R_α sont *trans* donc pas d'interaction. De plus les hydrogènes sont *trans*. Les forces répulsives n'interviennent donc qu'entre C_6H_5 et CO_2R' d'une part et R_α et OH d'autre part.

- Dans les deux autres conformations les contraintes stériques sont fortes : R_α - C_6H_5, C_6H_5, - CO_2R', CO_2R'-OH pour *b'* et C_6H_5 -R_α, R_α - OH, OH-CO_2R' pour *c'*.

Il en résulte que *a'* est beaucoup plus favorisée du point de vue stérique que *b'* et *c'*.

b) Chélation intramoléculaire

Les conformations susceptibles d'être stabilisées par chélation intramoléculaire sont celles où l'hydroxyle et l'ester sont *gauches;* elles sont interdites lorsque ces deux groupes sont *trans*. Donc les conformations stabilisées sont *a* et *b* pour l'isomère *thréo* et *b'* et *c'* pour l'*érythro*.

On remarque donc que les conformations *a* et *b* sont stabilisées par les deux phénomènes : interactions stériques minimum et chélation intramoléculaire. On peut prévoir que leur poids sera grand par rapport à celui de *c*. Par contre dans l'isomère *érythro*, la conformation la plus stable du point de vue stérique est *a'* et les conformations stabilisées par chélation intramoléculaire sont *b'* et *c'*. Donc, il y a conflit entre les deux phénomènes.

La première conclusion que l'on peut tirer de ce rapide examen, c'est que les conformations chélatées *b'* et *c' (érythro)* seront moins favorables que les conformations chélatées *a* et *b (thréo)*. Par contre la conformation non chélatée *a' (érythro)* est plus stable que la conformation non chélatée *c (thréo)*. En résumé, les contraintes stériques sont moindres dans les conformations chélatées de l'isomère *thréo* que dans celles de l'*érythro* ; ce sont les premiers qui donnent les liaisons hydrogène les plus courtes, donc le plus grand $\Delta\nu$: la famille A correspond aux isomères *thréo*, la famille B aux *érythro*.

Nous avons donc grâce à l'IR une méthode de détermination des structures. (Il est évident que ces résultats demandent à être contrôlés. C'est ce

que nous ferons, d'une part avec la RMN, d'autre part par synthèse stéréospécifique dans quelques exemples).

L'étude des liaisons hydrogène peut encore donner des renseignements sur le poids relatif des différentes conformations lorsque le substituant R_α varie :

1 - Considérons tout d'abord l'isomère *thréo* : nous avons vu que la bande OH associé devient plus intense lorsque R_α est successivement CH_3, C_2H_5, i.C_3H_7, C_6H_{11}, t.C_4H_9. C'est donc que la population des conformations chélatées *a* et *b* s'accroît et que par conséquent celle de *c* non chélatée diminue : quand on passe d'un substituant au suivant, les contraintes stériques augmentent plus dans cette conformation que dans les deux autres, la rendant de moins en moins probable.

Donc, cette étude peut permettre de classer les substituants d'après leur volume puisque lorsque ce volume augmente, les contraintes stériques augmentent dans *c* et la population des conformations chélatées s'accroît. Cet accroissement est proportionnel à l'intensité de la bande OH associé. Nous avons vu que cette bande devenait brusquement très intense lorsqu'on passe de $R_\alpha = C_2H_5$ à R_α = i.C_3H_7. Ce phénomène correspond sans doute au fait que les interactions stériques dans *c* sont beaucoup plus grandes lorsque R_α = i.C_3H_7 que lorsque $R_\alpha = C_2H_5$ ou CH_3, donc un isopropyle serait nettement plus "gros" qu'un éthyle.

2 - La bande intermédiaire OH associé peu intense située vers 3 575 cm^{-1}, dans l'isomère *thréo* est due sans doute à la liaison hydrogène $OH^{\cdots}OCH_3$ (ou $OH^{\cdots}OC_2H_5$) de l'hydroxyle avec l'autre oxygène de l'ester. Cette liaison avec l'oxygène d'un ether est beaucoup moins intense que celle qui se fait avec l'oxygène d'un carbonyle.

Elle peut également être due au fait que deux conformations *a* et *b* sont susceptibles de donner des liaisons hydrogène. Chaque bande correspondrait alors à l'une des conformations. Il est donc possible qu'une étude de cette bande fournisse des indications sur les poids relatifs de ces deux conformations *a* et *b*, comme le font Krueger et Mettee (6) qui ont étudié les trois isomères rotationels du propanol-1 en examinant les bandes OH associé du spectre I R .

3 - Considérons maintenant l'isomère *érythro* : la bande OH associé diminue quand R_α est successivement CH_3, C_2H_5, i.C_3H_7, C_6H_{11}, t.C_4H_9 . Elle est pratiquement inexistante dans ce dernier cas. Donc, la population des conformations chélatées *b'* et *c'* décroît au profit de la conformation non chélatée *a'* : les interactions stériques deviennent, par conséquent, de plus en plus importantes dans les conformations chélatées quand on passe d'un substituant au suivant. Finalement, pour R_α = t.Butyle les forces répulsives l'emportent sur l'énergie qui serait gagnée par chélation. Cependant, on constate une variation brusque de l'intensité de la bande OH associé à partir de R_α = i.C_3H_7 prouvant ainsi un brusque accroissement des contraintes stériques à ce stade. C'est sans doute à partir de ce stade que les effets stériques deviennent prépondérants. (Nous verrons que la RMN confirme cette hypothèse). Comme avec l'isomère *thréo*, il semble donc que l'on puisse classer les substituants d'après leur volume ; là encore l'isopropyle serait nettement plus gros que l'éthyle.

En résumé :

1) isomère *thréo* : les formes chélatées *a* et *b* participent dans tous les cas à l'équilibre conformationnel. Lorsque R = t. C_4H_9, le poids de *c* doit être très faible et peut-être considéré comme négligeable, étant donné que cette forme est défavorisée par les interactions stériques et par l'absence de liaisons hydrogène intramoléculaires.

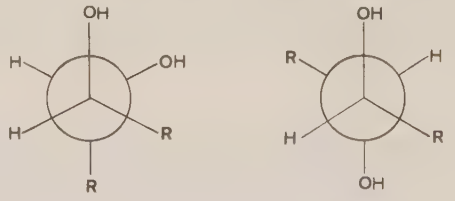
2) isomère *érythro* : les formes chélatées *b'* et *c'* participent à l'équilibre conformationnel dans tous les cas sauf lorsque R_a = t. Butyle. Dans ce cas, *b'* et *c'* sont négligeables. On peut prévoir que le poids de *b'* et *c'* est grand par rapport à *a'* pour R_a = CH_3 et C_2H_5 mais que *a'* devient prépondérant pour R_a = i. C_3H_7 et C_6H_{11}. Lorsque R_a = t. Butyle, l'isomère *érythro* doit exister presque entièrement sous la forme *a'*, ce qui revient à dire que lorsque R_a est "petit" l'énergie de chélation est plus grande que la répulsion stérique ; lorsque R_a est "gros" l'inverse se produit.

3) Enfin, remarquons que l'intensité des bandes OH associé semble être en relation avec la "grosseur" relative des subtituants R_a.

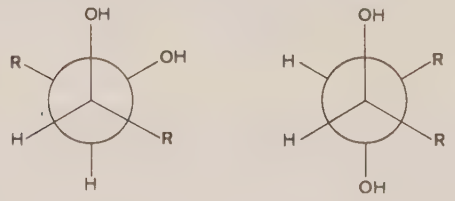
Avant de continuer cet exposé nous citerons les travaux de Kuhn (7) qui étudie les spectres IR en solution diluée des diols R-CHOH-CHOH-R (où R = CH_3, n. C_5H_{11}, i. C_3H_7 t. C_4H_9) *méso* et *racémiques*.

Pour qu'il puisse y avoir des laisons hydrogène il faut que les deux hydroxyles soient *cis*, ce qui impose que les substituants R soient *trans* dans l'isomère *racémique* (d'où une conformation stable) et *cis* dans le *méso* (conformation instable à cause des fortes interactions stériques entre les deux groupes).

méso



racémique



Dans tous les isomères *racémiques*, Kuhn constate effectivement la présence d'une bande OH associé intense.

Dans les isomères *méso*, la bande OH associé existe pour R = CH_3 et n. C_3H_7 mais devient faible pour R = i. C_3H_7 et disparaît pour R = t. C_4H_9. Ce phénomène reflète bien (comme dans le cas de nos hydroxyesters) le conflit entre ces deux effets stérique et de chélation.

L'auteur en a conclu que l'isomère *méso* est beaucoup moins favorable que le *dl* aux liaisons hydrogène intramoléculaires et que l'énergie de chélation est supérieure aux intéractions stériques pour R = CH_3 ou n-C_5H_{11} alors que l'inverse se produit avec R = i. C_3H_7 ou t. C_4H_9.

Ces résultats sont donc tout à fait comparables aux nôtres.

De plus, les auteurs ont vérifié que pour tous les isomères *racémiques* la distance des bandes OH libre et OH associé, $\Delta\nu$ était plus grande que pour les isomères *méso*.

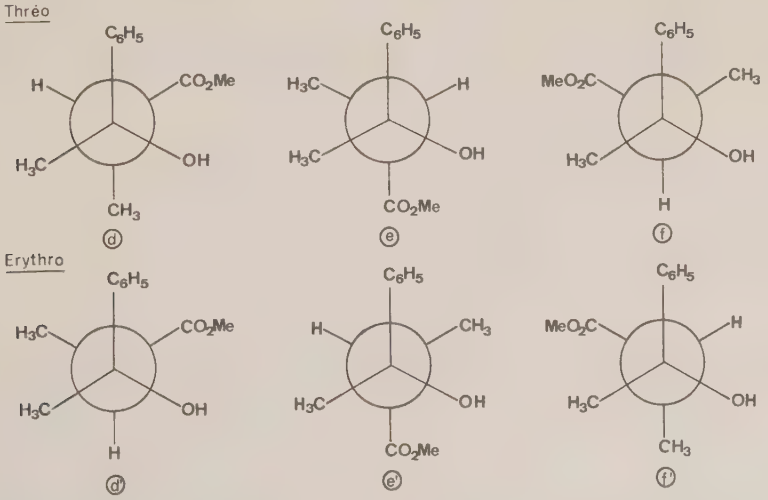
Autres hydroxyesters

1 - Nous avons jusqu'à présent examiné les spectres IR des hydroxyesters C_6H_5-CHOH-CH(R_α)-CO_2R' dans lesquels R_α est un alcoyle, nous n'avons pas parlé du cas où R_α = phényle. En effet, dans ce cas les spectres I. R. sont plus complexes, du fait sans doute que ce phényle constitue un site supplémentaire accepteur de liaison hydrogène. On constate dans les spectres des deux isomères la présence de trois bandes intenses. (Voir tableau VII). Si on considère les deux bandes extrêmes, $\Delta\nu$ est pour l'un des isomères égal à 105 cm^{-1} et pour l'autre à 75 cm^{-1}. Puisque là encore il est normal que le *thréo* soit plus favorable aux liaisons hydrogène intramoléculaires que l'*érythro*, nous appellerons *thréo* celui pour lequel $\Delta\nu$ = 105 cm^{-1}. Si nous avions considéré la bande médiane nous aurions obtenu $\Delta\nu$ = 30 cm^{-1} pour le premier et 26 cm^{-1} pour le second. Les résultats sont donc identiques dans les deux cas.

2 - Un exemple qui rentre dans cette série est celui de l'hydroxyester dérivant du chloral: Cl_3C-CHOH-CH(CH_3)-CO_2R'. Cependant, le cas est différent du fait des effets polaires des chlores et du fait que ceux-ci sont également des accepteurs de liaisons hydrogène. Le spectre de l'un des isomères présente une très forte bande OH associé vers 3 427 cm^{-1} (qui correspond peut-être à une association Cl...H-O) et une bande OH libre à 3 602 cm^{-1}. L'autre isomère présente une très forte bande OH libre à 3 602 cm^{-1} et la bande OH associé est pratiquement inexistante.

Mais la présence des chlores compliquant beaucoup les phénomènes observés, il n'est pas possible de déterminer la structure respective des deux hydroxyesters.

3 - Reste à examiner les hydroxyesters dont l'hydroxyle est tertiaire. Nous avons effectué le spectre des deux isomères de C_6H_5 C(OH)CH_3-CH(CH_3)-CO_2CH_3 : ils indiquent dans les deux cas la présence de liaisons hydrogène intenses, prouvant que les 2 isomères sont fortement chélatés.* Mais, con-



*Les spectres I R des hydroxyesters dérivant des méthoxy-6 acyl-2 naphtalènes (voir p 22) déterminés par SICHER, ne présentent pas de bande OH libre. (Voir Bull. Soc. chim. 1963 p 1489).

trairement à ce qui se passait dans le cas des hydroxyesters secondaires les deux spectres sont très semblables l'un à l'autre. Cependant, on observe que la différence de fréquence $\Delta\nu$ est plus grande pour l'un des isomères que pour l'autre ($\Delta\nu$ = 108 cm^{-1} et $\Delta\nu$ = 90 cm^{-1}). (Nous considérons toujours les deux bandes extrêmes en faisant abstraction de la bande intermédiaire qui cette fois existe dans les deux isomères). Comme précédemment, on peut prévoir que la plus grande valeur de $\Delta\nu$ correspond à l'isomère donnant les liaisons hydrogène les plus courtes : considérons les conformations *d*, *e* (chélatées) et *f* (non chélatée) de l'isomère *thréo* et *d'*, *e'* (chélatées) et *f'* (non chélatée) de l'isomère *érythro*, et examinons, dans chaque cas les principales interactions stériques :

Isomère thréo

Dans *d* : interaction CH_3 - CH_3

e " C_6H_5 - CH_3 et CH_3 - CH_3

f " C_6H_5 - CH_3

Isomère érythro

Dans *d'* : interaction C_6H_5 - CH_3 et CH_3 - CH_3

e' " C_6H_5 - CH_3

f' " CH_3 - CH_3

Il en résulte que du point de vue stérique exclusivement, la conformation la plus favorisée de l'isomère *thréo* est vraisemblablement *d* (chélatée) et celle de l'*érythro* est vraisemblablement *f'* (non chélatée).

D'autre part, il semble que la conformation *chélatée* dans laquelle les contraintes stériques sont minimum soit *d* de l'isomère *thréo*, les deux conformations chélatées *érythro* étant plus encombrées.

Donc ici encore, l'isomère présentant la plus grande valeur de $\Delta\nu$ serait le *thréo*. (Cependant il faut noter que dans ce cas, la détermination des structures est beaucoup moins nette que pour les hydroxyesters secondaires étant donné la similitude des deux spectres. D'autre part le remplacement d'un hydrogène par un radical tel qu'un méthyle, rend plus délicat l'évaluation des interactions stériques. Nous anticiperons donc en disant qu'une synthèse chimique stéréospécifique a confirmé cette attribution de configuration d'après l'I.R.)

Nous allons voir maintenant comment les données recueillies dans l'étude des liaisons hydrogène intramoléculaires par Infra Rouge vont permettre d'interpréter les spectres de RMN et, inversement comment la RMN permettra de vérifier certains résultats de l'Infra Rouge.

Spectres de Résonance magnétique Nucléaire (*)

Comme nous l'avons vu, chaque hydroxyester diastéréoisomère peut exister sous trois conformations décalées. Le spectre de RMN d'un de ces composés se présentera donc comme un "spectre moyen", dû à la composition des spectres des conformères (8). Les déplacements chimiques et les constantes de couplage dans le spectre obtenu, représentent les valeurs moyennes de ces grandeurs pour chaque conformère, pondérées par les populations des conformères correspondants.

---

* Les spectres des produits en solution dans CS_2 ou dans $CDCl_3$ ont été enregistrés à 60 MHz sur un appareil Varian A 60 ; les fréquences (±1 Hz) ont été repérées à une seule concentration, le tétraméthylsilane étant pris comme référence interne.

L'allure du spectre dépend donc de la population de chaque conformation.

Nous allons tout d'abord étudier les différences de déplacements chimiques puisque, elles seules permettent le dosage. Nous considérerons ultérieurement les constantes de couplage qui elles, donnent des renseignements sur les structures.

a) Les déplacements chimiques -

La différence de déplacement chimique entre deux groupes de protons identiques de deux hydroxyesters diastéréoisomères s'explique par le fait que les environnements du groupe considéré ne sont pas les mêmes dans les deux cas : Considérons le substituant R_α de l'hydroxyester (1) C_6H_5 - $C_\beta H(OH)$ - $C_\alpha H(R_\alpha)$ - CO_2R'

Soient *a*, *b*, *c*, les formes possibles de l'isomère *thréo*

Soient *a'*, *b'*, *c'*, les formes possibles de l'isomère *érythro*.

(Voir schéma p. 41)

La fréquence moyenne de résonance des protons d'un substituant tel que R_α est donné par

$$\langle \nu^{\text{thréo}}_{R_\alpha} \rangle = \frac{N_a \nu_a + N_b \nu_b + N_c \nu_c}{N_a + N_b + N_c} \qquad (1)$$

$$\langle \nu^{\text{érythro}}_{R_\alpha} \rangle = \frac{N_{a'} \nu_{a'} + N_{b'} \nu_{b'} + N_{c'} \nu_{c'}}{N_{a'} + N_{b'} + N_{c'}}$$

où Na, Nb... représentent les populations des différentes conformations *a*, *b*.. et ν_a, ν_b les fréquences de résonance de R_α dans les conformations *a*, *b* ...

Or, l'environnement de R_α est à peu près identique dans les conformations *a* et *a'* et les influences des divers substituants (hydroxyle, phényle, ester...) sont vraisemblablement du même ordre de grandeur dans ces deux conformations. Il en est de même dans *b* et *b'* d'une part et dans *c* et *c'* d'autre part. On peut donc admettre en 1ère approximation que

$$\nu_a = \nu_{a'} = \nu_I$$

$$\nu_b = \nu_{b'} = \nu_{II}$$

$$\nu_c = \nu_{c'} = \nu_{III}$$

Les relations (1) deviennent alors

$$\langle \nu^{\text{thréo}}_{R_\alpha} \rangle = \frac{N_a \nu_I + N_b \nu_{II} + N_c \nu_{III}}{N_a + N_b + N_c}$$

$$\langle \nu^{\text{érythro}}_{R_\alpha} \rangle = \frac{N_{a'} \nu_I + N_{b'} \nu_{II} + N_{c'} \nu_{III}}{N_{a'} + N_{b'} + N_{c'}}$$

Puisque, comme l'a montré l'Infra Rouge, les différentes conformations n'ont pas le même poids, Na est sûrement différent de Na', Nb de Nb' et Nc de Nc'.

Il en résulte que ν *thréo* peut être différent de ν *érythro*. C'est effectivement, comme nous l'avons déjà indiqué, ce que nous avons constaté dans tous nos exemples (voir tableaux I, II, III, IV). C'est grâce à ce phénomène que nous pouvons doser les deux hydroxyesters diastéréoisomères d'un mélange sans les séparer préalablement.

b) Constantes de couplage

Les spectres RMN des hydroxyesters de type

$$C_6H_5 - C_\beta H_\beta(OH) - C_\alpha H_\alpha (R_\alpha) - CO_2R' \qquad (1)$$

montrent que la constante de couplage entre les deux hydrogènes tertiaires H_α et H_β est différente pour les deux diastéréoisomères d'un même couple. Or, il existe une relation entre l'angle dièdre de deux liaisons C-H adjacentes et la constante de couplage de ces deux hydrogènes (9). Par exemple, considérons le composé de formule générale :

$R^1 - CH(R^2) - CH(R'^2) - R'^1$. Si on peut prévoir par une méthode quelconque que dans l'un des isomères la conformation ayant les hydrogènes *trans* l'un par rapport à l'autre est prépondérante alors que dans l'autre isomère ils seront essentiellement *cis*, on peut prévoir d'après les résultats de Karplus que pour le premier isomère on aura une grande constante de couplage J_{H-H} et pour le second une petite constante de couplage.

Inversement, de la valeur de leur constante de couplage on peut déduire la position relative des deux hydrogènes donc des autres substituants.

Par exemple en s'appuyant sur cette propriété Bothner-By et Naar Colin (10) d'une part, Anet (11) d'autre part ont montré que dans les deux isomères (*dl* et *méso*) du dibromobutane-2, 3, les bromes sont *trans* l'un par rapport à l'autre. De même, Hyne (12) a montré que pour la (-) éphédrine et la (+) ψ-éphrédine, les conformations permettant des liaisons hydrogène sont prépondérantes.

Dans notre cas (hydroxyesters (1)), il est vraisemblable que l'angle dièdre "moyen" H_β-C_β-C_α-H_α est différent dans les deux isomères, ce qui explique que les constantes de couplage $J_{H_\alpha\ H_\beta}$ soient différentes dans les deux cas.

En effet, les valeurs moyennes des constantes de couplage observées sont données par les relations (2) (ref. 8) :

$$< J^{\text{thréo}}_{H_\alpha H_\beta} > = \frac{N_a J_a + N_b J_b + N_c J_c}{N_a + N_b + N_c}$$

$$< J^{\text{érythro}}_{H_\alpha H_\beta} > = \frac{N_{a'} J_{a'} + N_{b'} J_{b'} + N_{c'} J_{c'}}{N_{a'} + N_{b'} + N_{c'}} \qquad (2)$$

où J_a, J_b... sont les valeurs de la constante de couplage dans les conformations *a*, *b*,... et N_a, N_b... les populations de ces conformations (voir schéma p. 41). Or, dans les conformations *a*, *c*, *b'*, *c'*, les hydrogènes sont *gauches* et dans les conformations *b* et *a'* ils sont *trans*. On peut donc penser d'après la loi de Karplus (et les vérifications expérimentales auxquelles elle a donné lieu), que J_a, J_c, $J_{b'}$ et $J_{c'}$ sont du même ordre de grandeur, soit J_{gauche} et que J_b est du même ordre de grandeur que $J_{a'}$, soit J_{trans}.

Les relations précédentes deviennent alors :

$$< J^{\text{thréo}}_{H_\alpha H_\beta} > = \frac{(N_a + N_c) J_g + N_b J_t}{N_a + N_b + N_c}$$

$$< J^{\text{érythro}}_{H_\alpha H_\beta} > = \frac{(N_{b'} + N_{c'}) J_g + N_{a'} J_t}{N_{a'} + N_{b'} + N_{c'}}$$

Or, l'Infra Rouge indique que la population des conformations chélatées n'est pas la même dans les deux isomères d'un même couple et que les poids relatifs des conformères varient en fonction du substituant R_α*.

---

* Le fait de s'appuyer sur les résultats de l'IR pour déterminer le poids relatif des conformations chélatées et non chélatées et d'en tirer des conclusions pour prévoir les valeurs des constantes de couplage en RMN peut paraître critiquable : les spectres IR sont enregistrés en solutions très diluées (~1g/l) alors que les spectres RMN sont enregistrés en solutions concentrées (~10 à 20 %). Il est possible que les phénomènes ne soient plus

En particulier nous avons vu que lorsque R_α est peu encombrant les conformations chélatées prédominent dans les deux isomères et que lorsque R_α est volumineux les conformations chélatées sont les plus abondantes dans le cas de l'isomère *thréo* alors que la conformation non chélatée prédomine pour l'*érythro*. Dans ce cas on a essentiellement les conformations stables du point de vue stérique.

Nous allons examiner les deux cas extrêmes (qui évidemment n'existent pas dans la réalité) :

1) R_α est très petit et les deux isomères sont entièrement chélatés. L'isomère *thréo* est sous les conformations *a* et *b* ; l'*érythro* sous les conformations *b'* et *c'*.

Dans ce cas les relations (3) deviennent :

$$< J^{\text{thréo}}_{H_\alpha H_\beta} > = \frac{N_a J_g + N_b J_t}{N_a + N_b} \quad \text{(Nc négligeable)}$$

$$< J^{\text{érythro}}_{H_\alpha H_\beta} > = \frac{(N_{b'} + N_{c'}) J_g}{N_{b'} + N_{c'}} \quad \text{(Na' négligeable)}$$

Puisque J_{trans} est beaucoup plus grand que J_{gauche} la constante de couplage $J_{H_\alpha H_\beta}$ de l'isomère *thréo* est plus grande que celle de l'isomère *érythro* :

$$J^{\text{thréo}}_{H_\alpha H_\beta} > J^{\text{érythro}}_{H_\alpha H_\beta}$$

2) R_α est très gros et l'isomère *thréo* est entièrement chélaté, l'isomère *érythro* ne l'est pas du tout :

L'isomère *thréo* existe sous les conformations *a* et *b* et l'*érythro* sous la conformation *a'* : Les relations (3) deviennent alors :

$$< J^{\text{thréo}}_{H_\alpha H_\beta} > = \frac{N_a J_g + N_b J_t}{N_a + N_b} \quad \text{(Nc négligeable)}$$

$$< J^{\text{érythro}}_{H_\alpha H_\beta} > = \frac{N_{a'} J_t}{N_{a'}} = J_t \quad \text{(Nb', Nc' négligeables)}$$

Puisque J_{trans} est plus grand que J_{gauche}, $J_{\text{érythro}}$ est nécessairement plus grand que $J_{\text{thréo}}$:

$$J^{\text{thréo}}_{H_\alpha H_\beta} < J^{\text{érythro}}_{H_\alpha H_\beta}$$

Dans la réalité, nous observons des cas intermédiaires se rapprochant plus au moins de l'un ou de l'autre cas extrême : -lorsque R_α est petit (CH_3, C_2H_5), l'I R indique que les deux isomères sont fortement chélatés. On peut donc penser que les conformations non associées participent peu à l'équilibre conformationnel. Pour ces hydroxyesters, l'isomère *thréo* correspondra à la grande constante de couplage $J_{H_\alpha H_\beta}$ et l'*érythro* à la petite.

---

les mêmes et que les conformations favorisées en solution diluée ne le soient plus en solution concentrée. C'est pourquoi dans un cas : C_6H_5-CHOH-CH(CH_3)-CO_2CH_3 nous avons étudié la variation des constantes de couplage $J_{H_\alpha H_\beta}$ en diluant la solution 2 fois, 10 fois, 20 fois, 100 fois (cette dernière dilution est comparable à celle à laquelle on opère en IR) : on constate que J *thréo* varie très peu avec la dilution et que J *érythro* diminue légèrement : de 4,7 Hz à 4 Hz environ. Cette expérience montre que le poids relatif des conformations de chaque isomère est à peu près le même quelle que soit la dilution.

- lorsque R_a est très gros ($C(CH_3)_3$), l'I R indique que l'un des isomères est très fortement chélaté, alors que l'autre ne l'est pas. Or, lorsque R_a est volumineux les formes les plus probables sont les conformations associées *a* et *b* pour l'isomère *thréo* et la conformation non associée *a'* pour l'*érythro*. Nous sommes donc dans le deuxième cas, celui où la constante de couplage $J_{H_\alpha H_\beta}$ est plus grande dans l'isomère *érythro* que dans le *thréo*.

Que se passe-t-il lorsque R_a = i. C_3H_7 ou C_6H_{11} ? Nous sommes dans un cas intermédiaire où la RMN ne permet pas de déterminer la configuration de chaque isomère. Puisque pour ces deux hydroxyesters, l'Infra Rouge indique quel est l'isomère *thréo* et quel est l'*érythro*, on peut déterminer les constantes de couplage correspondantes. Dans ces deux cas (R_a = i. C_3H_7 et R_a = C_6H_{11}) l'isomère *thréo* correspond à la petite constante de couplage $J_{H_\alpha H_\beta}$ et l' *érythro* à la grande constante de couplage.

Donc, pour ces deux composés les conformations prédominantes sont *a* et *b* (chélatées) pour le *thréo* et *a'* (non chélaté) pour l' *érythro;* c'est à partir de ces deux composés (R_a = i. C_3H_7 et C_6H_{11}) que l'effet stérique devient plus important que l'énergie de chélation.

Si notre raisonnement est exact, certains points devraient se vérifier : l'examen des liaisons hydrogène par I. R. indique que les effets stériques prennent de plus en plus d'importance lorsque R_a est successivement CH_3, C_2H_5, i. C_3H_7, C_6H_{11}, t. C_4H_9. Par conséquent, les conformations stables du point de vue stérique prendront de plus en plus d'importance. Que va-t-il en résulter pour les constantes de couplage ?

Nous avons vu qu'elles s'expriment par les relations suivantes :

$$< J^{\text{thréo}}_{H_\alpha H_\beta} > = \frac{(N_a + N_c)\, J_g + N_b\, J_t}{N_a + N_b + N_c}$$

$$< J^{\text{érythro}}_{H_\alpha H_\beta} > = \frac{(N_{b'} + N_{c'})\, J_g + N_{a'}\, J_t}{N_{a'} + N_{b'} + N_{c'}}$$

Considérons tout d'abord l'isomère *thréo*. Lorsque R_a est petit (CH_3 ou C_2H_5), les trois conformations participent à l'équilibre conformationnel mais, la valeur élevée de la constante de couplage (8, 6 et 8, 4 H_Z) indique que *b* (où les hydrogènes sont *trans*) est prédominante. Lorsque R_a "grossit" les conformations *b* et *c* dans lesquelles C_6H_5 et R_a sont *gauches* vont être défavorisées, du fait des interactions stériques, au profit de *a* où ces deux groupement sont *trans*. Donc, la population de *a* qui correspond à une petite constante de couplage (J_{gauche}) augmente aux dépens de *b* qui correspond à une grande constante de couplage (J_{trans}). Il en résulte que la constante de couplage "moyenne" observée pour l'isomère *thréo* devrait diminuer quand le volume de R_a augmente. C'est effectivement ce que l'on constate :

R_a	$J^{\text{thréo}}_{H_\alpha H_\beta}$	$J^{\text{érythro}}_{H_\alpha H_\beta}$
CH_3	8, 6	4, 7
C_2H_5	8, 4	6, 2
i. C_3H_7	6	8, 2
C_6H_{11}	5, 6	7, 8
t. C_4H_9	4, 5	10, 1

Considérons maintenant l'isomère *érythro* :

Lorsque R_α "grossit", le poids de la conformation stable du point de vue stérique *a'* augmente aux dépens de *b'* et *c'*. Or, à la conformation *a'* correspond la grande constante de couplage (J_{trans}) alors que dans *b'* et *c'* les constantes de couplage sont petites (J_{gauche}). Donc lorsque le volume de R_α augmente $J^{érythro}_{H_\alpha H_\beta}$ devrait augmenter également. C'est bien ce que l'on constate (voir tableau ci-dessus). Cependant on note une légère anomalie : alors que d'après la variation des coefficients d'absorption apparents observés en I R les substituants se classent dans l'ordre indiqué sur le tableau, et que cet ordre est le même d'après les variations de la constante de couplage $J_{thréo}$, une inversion se produit dans le cas de $J_{érythro}$ pour R = i.C_3H_7 et C_6H_{11}(on sait que les encombrements de i.C_3H_7 et C_6H_{11} sont très voisins). Ces différences de classement, d'après l'I R et la R M N, prouvent que pour ces 2 substituants il y a ambiguité.

Autres hydroxyesters

1 - Nous allons examiner maintenant le cas où $R_\alpha = C_6H_5$. Nous avons vu que les spectres I R des diastéréoisomères purs étaient plus complexes dans ce cas du fait que ce phényle est aussi un accepteur de liaisons hydrogène. Il ne semble donc pas que la R M N permette de déterminer les configurations. Toutefois, l'I R donne des indications de structure qui sont confirmées par des méthodes chimiques (synthèse stéréospécifique des deux diastéréoisomères). On peut alors déterminer les constantes de couplage $J_{H_\alpha H_\beta}$ correspondantes : l'isomère *thréo* a la grande constante de couplage et l'*érythro* la *petite*.

2 - Cas de l'hydroxyester dérivant du chloral : $Cl_3C\text{-}CHOH\text{-}CH(CH_3)\text{-}CO_2CH_3$. Comme dans le cas des spectres I R, les phénomènes de R M N sont compliqués du fait de la forte électronégativité du chlore. Il ne semble donc pas que les valeurs des constantes de couplage ou des déplacements chimiques observés dans ce cas soient comparables à celles des autres hydroxyesters, et il ne semble pas non plus que l'on puisse déterminer les structures des 2 diastéréoisomères par des raisonnements identiques.

3 - Hydroxyesters tertiaires

Dans le cas des hydroxyesters tertiaires la R.M.N. ne peut plus apporter de preuve de structure puisqu'il n'y a plus qu'un seul hydrogène tertiaire (H_α) donc plus de constante de couplage $J_{H_\alpha H_\beta}$

Cependant si on peut connaître la structure des deux isomères d'au moins un hydroxyester, l'examen des spectres R.M.N. permettra de déterminer la configuration des isomères des autres couples d'hydroxyesters tertiaires étudiés : $C_6H_5\text{-}C(OH)R_\beta\text{-}CH_\alpha(R_\alpha)\text{-}CO_2R'$ grâce à certaines caractéristiques relevées sur les spectres. En effet, les spectres des corps examinés peuvent se classer en deux familles A et B (voir tableaux III et IV).

Dans la famille A se rangent les diastéréoisomères qui présentent :

1) le plus petit déplacement chimique du méthyle (ou du méthylène) de l'ester.

2) le plus grand déplacement chimique du proton H_α

3) le plus grand déplacement chimique du groupe R_α

4) le plus petit déplacement chimique du groupe R_β

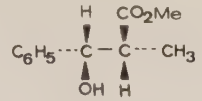
Or, dans le cas du composé (*10*) : $C_6H_5C(OH)CH_3\text{-}CH(CH_3)\text{-}CO_2CH_3$,

l'I.R., et surtout la synthèse chimique (voir p. 53) ont permis d'attribuer sans ambiguité la structure *thréo* à l'isomère présentant les caractéristiques de la famille A et *érythro* à l'autre isomère. Il en résulte que dans chaque couple d'hydroxyesters tertiaires l'isomère qui présente les caractéristiques énoncées ci-dessus est le *thréo* l'autre isomère étant l'*érythro*.

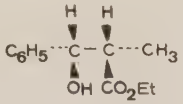
En résumé, l'I.R. et la R.M.N. permettent dans la plupart des exemples que nous avons étudiés de déterminer la structure des 2 hydroxyesters diastéréoisomères de chaque couple. Mais il est évident que ces déterminations de structure exigeaient un certain nombre de confirmations chimiques, particulièrement dans le cas des hydroxyesters tertiaires où les spectres I.R. sont très difficiles à interpréter et où la R.M.N. ne peut apporter d'indication décisive.

Détermination des structures par voie chimique

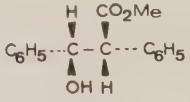
Les structures des hydroxyesters suivants ont été déterminées par synthèse stéréospécifique :



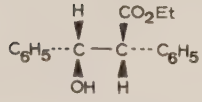
1A - thréo



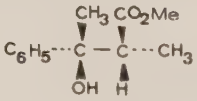
8B-érythro



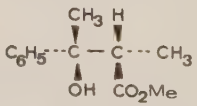
6A - thréo



9A - thréo



10A - thréo



10B - érythro

1 Hydroxyester 1A (*thréo*)

La structure *thréo* de l'hydroxyester *1A* a été démontrée de la façon suivante :

La réaction de REFORMATSKY entre le benzaldéhyde et l'α-bromopropionate de méthyle conduit à un mélange d'hydroxyesters *thréo* et *érythro*. Par cristallisation fractionnée de ce mélange on obtient l'un des isomères purs : *1A* qui d'après l'I.R. et la R.M.N. serait de configuration *thréo*. Réduit par l'hydrure de lithium et aluminium, il conduit au phényl-3 méthyl-2 butane diol-1, 3 sans changement de configuration.

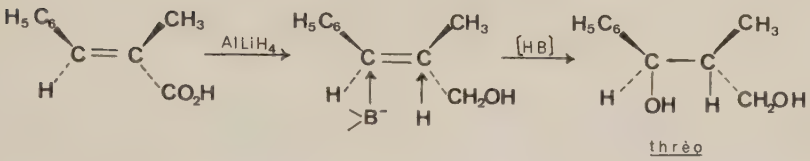
D'autre part, nous avons synthétisé le phényl-3 méthyl-2 butane diol-1, 3 *thréo* selon un processus stéréosélectif : l'acide α-méthylcinnamique *trans* * a été réduit en alcool correspondant par l'hydrure de lithium et aluminium (13). Par hydroboration cet alcool éthylénique fournit le β-diol *thréo* : au cours de la réaction, le borane se fixe sur le carbone le moins substitué et de telle sorte qu'un hydrogène et le reste - $B\langle$ attaquent simultanément la même face de la double liaison.

La R.M.N. prouve que ce diol *thréo* est identique au diol provenant de la réduction de l'hydroxyester 1A. Ce dernier a donc également la configuration *thréo*.

---

* L'acide α-méthylcinnamique préparé par la réaction de Perkin est le *trans* (F = 81° ou 74° suivant la forme cristalline). Le *cis* (F = 91°) peut être obtenu par longue exposition du *trans* à la lumière ultraviolette. (Organic Reactions - vol. 1 p. 251 - JOHN WILEY et SONS, Inc. New-York - 1942).

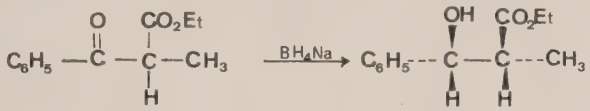
1A



threo

2 Hydroxyesters *8B* (*érythro*)

Nous avons synthétisé d'après ZIMMERMAN et TRAXLER (14) l'hydroxy-3 phényl-3 méthyl-2 propionate d'éthyle *érythro*: la réduction du benzoyl-2 propionate d'éthyle par le borohydrure de sodium conduit à un hydroxyester unique. D'après la règle de CRAM, cet hydroxyester doit avoir la configuration *érythro* puisque comme l'indiquent les valeurs "A", le groupe CO_2Et est plus petit qu'un méthyle ($-\Delta F_{CO_2Et} = 1,1$ kcal/mole et $-\Delta F_{CH_3} = 1,5$ à $1,9$ kcal/mole (15)).



érythro

3 Hydroxyester *6A* (*thréo*)

La réaction de REFORMATSKY entre le benzaldéhyde et le phénylbromacétate de méthyle conduit à un mélange d'hydroxyesters qui par cristallisation fractionnée donne le composé pur *6A*, auquel d'après la R.M.N. et l'I.R. nous avons attribué la structure *thréo*. Or ZIMMERMAN et ENGLISH (16) ont démontré sans ambiguité que l'hydroxyester C_6H_5-CHOH- $CH(C_6H_5)$-CO_2CH_3 ayant les mêmes constantes physiques que *6A* avait la structure *thréo*.

4 Hydroxyester *9A* (*thréo*)

Par réaction de REFORMATSKY entre le benzaldéhyde et le phénylbromacétate d'éthyle on obtient un mélange d'hydroxyesters qui, par cristallisation conduit à l'ester pur *9A* auquel, d'après l'I.R. et la R.M.N., on a attribué la configuration *thréo*. Or IVANOV et NICOLOFF (17) ont obtenu un hydroxyacide pur C_6H_5-CHOH - $CH(C_6H_5)$-COOH conduisant à un ester éthylique pur ayant les mêmes caractéristiques que *9A*. ZIMMERMAN et TRAXLER ayant démontré (voir p. 11) que cet hydroxyacide était *thréo*, il en résulte que l'hydroxyester *9A* est également *thréo*.

5 Hydroxyesters *10A* et *10B* (*thréo* et *érythro*)

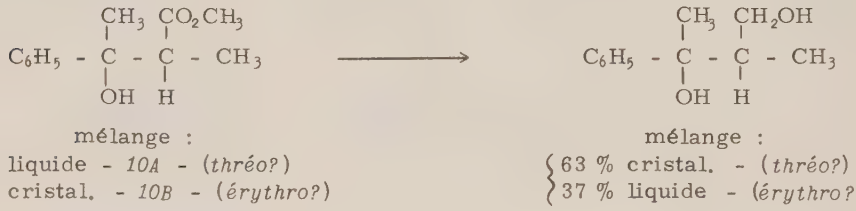
La réaction de REFORMATSKY entre l'acétophénone et l'α-bromopropionate de méthyle conduit à un mélange d'hydroxyesters dans la proportion

67/33. Par cristallisation fractionnée, on obtient un hydroxyester pur cristallisé (*10B*). Par chromatographie sur plaque préparative on obtient l'autre isomère pur (*10A*) qui est liquide. D'après le spectre I.R., *10A* serait l'isomère *thréo* et *10B* l'*érythro*. Cependant nous avons vu que ces spectres étaient très difficiles à interpréter. De plus, la R.M.N. n'apporte, dans ce cas aucun renseignement sur les structures. Il était donc nécessaire de recueillir des preuves chimiques absolument sûres.

D'après les spectres R.M.N. l'isomère liquide *10A* est le plus abondant du mélange de la réaction de REFORMATSKY.

La réduction de ce mélange d'hydroxyesters par l'hydrure de lithium et aluminium conduit à un mélange de diols dans les mêmes proportions. Par cristallisation fractionnée de ce mélange, on obtient un diol pur cristallisé (F = 68°) qui d'après la R.M.N. est le plus abondant du mélange. Il provient donc de la réduction de l'hydroxyester le plus abondant, c'est-à-dire du *10A* liquide. Ce diol cristallisé serait donc aussi *thréo*.

Nous avons vérifié que la réduction de l'ester cristallisé *10B* conduit bien à l'autre diol (le moins abondant) qui est liquide. Ce dernier aurait donc la structure *érythro*.



mélange :
63 % liquide - *10A* - (*thréo?*)
37 % cristal. - *10B* - (*érythro?*)

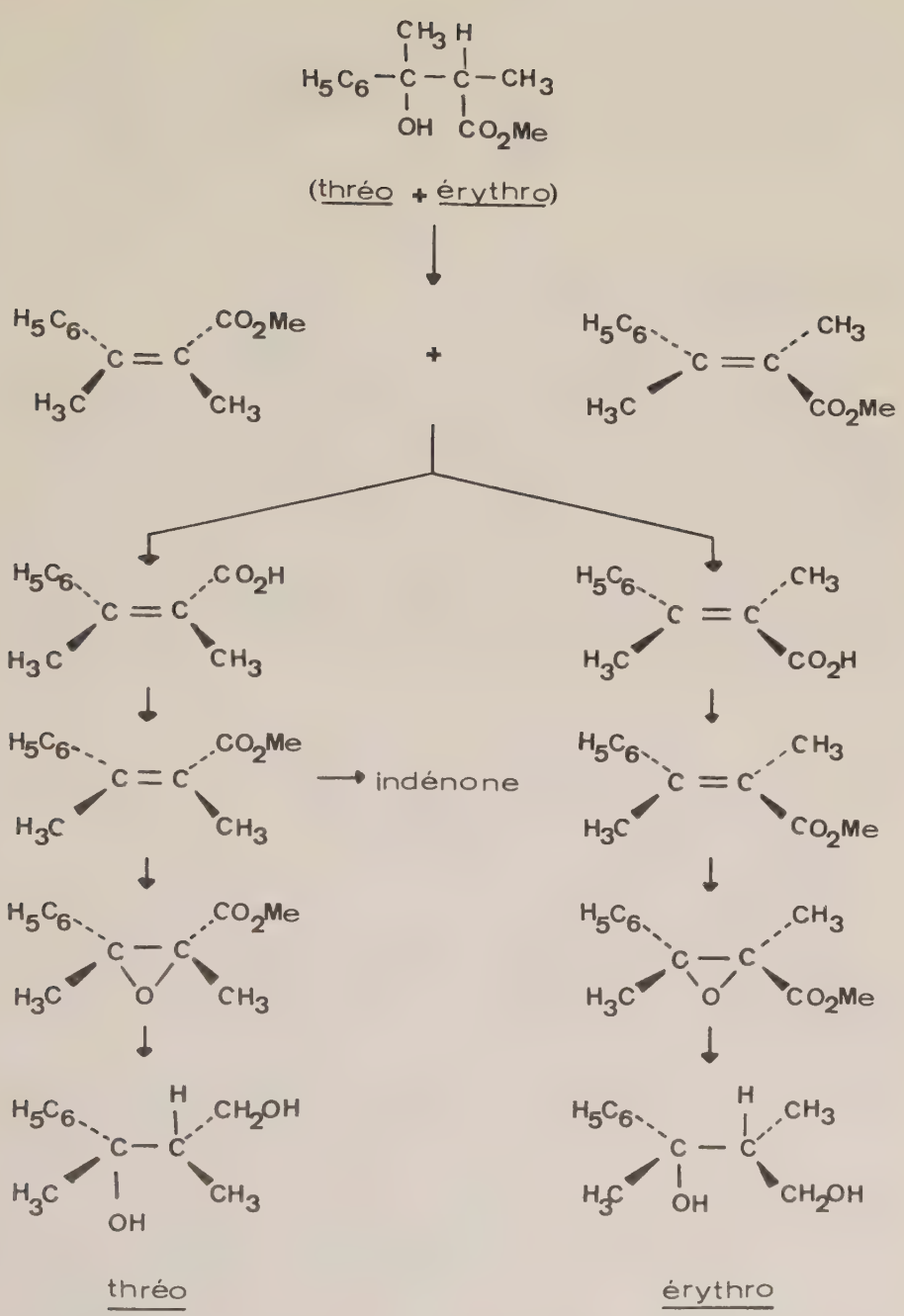
mélange :
63 % cristal. - (*thréo?*)
37 % liquide - (*érythro?*)

Ces attributions de structure ont été vérifiées de 3 façons différentes :

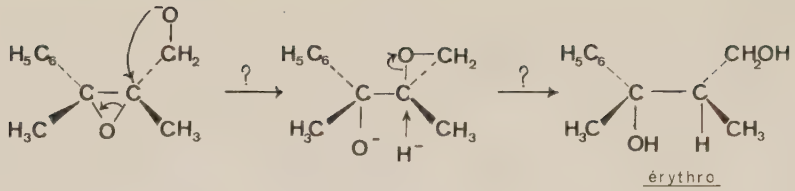
a) Par ouverture des esters glycidiques correspondants : (voir fig. p 55)

Le mélange d'hydroxyesters *thréo* et *érythro* provenant de la réaction de REFORMATSKY est déshydraté par l'iode dans le benzène selon JACKMAN et LOWN (18). L'opération dure 15 jours de façon à ce que l'ester méthylénique formé puisse s'isomériser en ester diméthylcinnamique. Le mélange d'esters diméthylcinnamiques *cis* et *trans* est saponifié. Par cristallisations fractionnées on obtient les 2 acides *cis* et *trans* purs. Chacun de ces acides est réestérifié par le diazométhane (sans changement de stéréochimie). JACKMANN et LOWN (18) qui ont les premiers préparé ces deux esters les identifient par R.M.N. (La structure du *cis* est également confirmée par le fait, qu'en présence d'acide sulfurique concentré il se cyclise en indénone). Chacun de ces esters purs traité par l'acide para-nitroperbenzoïque conduit à l'époxyde correspondant. L'ouverture de ces époxydes par l'hydrure de lithium et aluminium conduit essentiellement aux diols β (24). L'ouverture de l'époxyde se faisant selon un processus *trans* (19), l'époxyde *cis* conduit au diol *thréo* (F = 69°) l'époxyde *trans* conduit au diol *érythro* (liquide).

Nous avons ainsi pu vérifier que le spectre R.M.N. du diol provenant de l'ester *10A* était identique à celui de ce diol *thréo* et que le spectre R.M.N. du diol qui provient de l'ester *10B* est identique au spectre R.M.N. de l'*érythro*. Il en résulte que comme le laissait prévoir l'I.R., l'ester *10A* est *thréo* et l'ester *10B* est *érythro*.



Cependant, bien que très improbable, une objection pouvait être faite : étant donné que l'ester est certainement réduit avant l'époxyde (24), il n'est pas impossible d'imaginer une participation de l'alcoolate ainsi formé, pour l'ouverture de l'époxyde qui dans ces conditions pourrait se faire selon un processus *cis* :



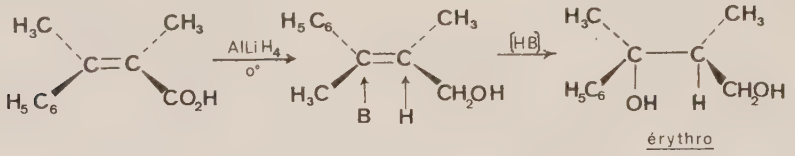
Pour éliminer de façon certaine, cette objection, nous avons synthétisé l'un des deux diols par hydroboration :

b) Par hydroboration de l'alcool diméthylcinnamique cis

L'acide diméthylcinnamique *cis* est réduit par l'hydrure de lithium et aluminium à 0° en alcool diméthylcinnamique *cis*. Par hydroboration on obtient un mélange de diol α et de diol β; les deux carbones doublement liés étant également substitués, le borane les attaque tous deux à peu près dans les mêmes proportions. Les deux diols sont facilement séparés par chromatographie sur plaque.

Le diol β obtenu par hydroboration et qui est un liquide a nécessairement la structure *érythro* puisque le borane et l'hydrogène attaquent simultanément la même face de la double liaison.

Nous avons ainsi pu vérifier par la R.M.N. que le diol provenant de l'ester *10B* est bien l'*érythro*.



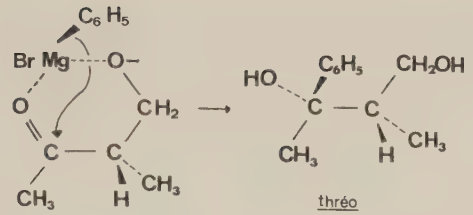
c) Synthèse des diols β thréo et érythro par action des magnésiens sur les cétoalcools correspondants

ZIMMERMANN et ENGLISCH (16) ont synthétisé les deux diols de la façon suivante :

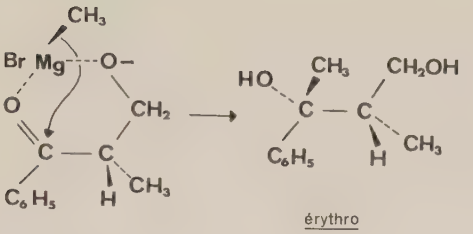
- l'action du bromure de phénylmagnésium sur l'acétyl-2 propanol-1 conduit à un diol pur cristallisé (F = 69°).

- l'action de l'iodure de méthylmagnésium sur le benzoyl-2 propanol-1 conduit à un diol pur liquide.

Les auteurs n'ont pu déterminer les structures respectives de ces diols. Mais, si on applique la règle de CRAM en utilisant les modèles cycliques (20) on arrive à la conclusion que comme dans les démonstrations précédentes le diol cristallisé est le *thréo* et le diol liquide est l'*érythro* : pour écrire le le modèle cyclique, on admet que le métal (ici le magnésium) se coordonne d'une part avec l'oxygène de la cétone et d'autre part avec l'oxygène de l'hydroxyle. Dans ces conditions le réactif attaque le carbonyle du côté du cycle le moins encombré (voir schéma), c'est-à-dire dans notre cas du côté de l'hydrogène.



thréo



érythro

En conclusion, ces expériences ont montré dans plusieurs exemples que l'attribution des configurations par I.R. et par R.M.N. était correcte.

Donc grâce à ces deux méthodes nous sommes en mesure de déterminer la proportion et la structure des deux diastéréoisomères d'un couple d'hydroxyesters sans même qu'il soit nécessaire de les séparer.

PARTIES EXPERIMENTALES DU CHAPITRE IV

Voir tableau page 58

a) Hydroxy-3 phényl-3 éthyl-2 propionate de méthyle (thréo et érythro)

Les deux isomères purs ont été préparés par séparation des acides selon CANONICA et coll. (21) : 5,2 g du mélange obtenu par réaction de REFORMATSKY sont dissous dans 30 cm^3 de soude méthanolique à 10 %.

Au bout de 24 heures, abondante précipitation de l'un des sels de sodium. On essore 4,9 g de sel qui sont alors dissous dans 25 cm^3 d'eau. On acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à ce que le PH soit voisin de 3,4.

Il y a précipitation d'une huile qui cristallise facilement. On recueille ainsi 940 mg d'acide, F = 115 - 120°. On chasse alors le tiers de l'eau et recueille à nouveau 240 mg d'acide F = 113 - 120°.

La première fraction est recristallisée dans l'eau. On recueille 840 mg d'acide, F = 119 - 120° (au lieu de 118° indiqué par CANONICA et coll.).

La seconde fraction, après recristallisation dans l'eau fond à 116-120° (220 mg).

On rajoute alors dans les eaux mères un volume égal d'éther. Le précipité qui se forme est essoré : 200 mg qui sont dissous dans l'eau et reprécipités par de l'acide chlorhydrique concentré. On recueille 60 mg de cristaux qui, après recristallisation dans un mélange benzène-éther de pétrole (dans le rapport 2/3, 1/3) fond à 99-102° (CANONICA indique : 97°).

COMPOSES	Ctes Phys.	METHODE D'OBTENTION	ANALYSE
C_6H_5 - CHOH - $CH(CH_3)$ - CO_2CH_3 *thréo*	F = 48-50°	cristallisation (pentane à -15°)	$C_{11}H_{14}O_3$ Calc. C 68,02 H 7,27 Tr. 67,98 7,16
C_6H_5 - CHOH - $CH(C_2H_5)$ - CO_2CH_3 *thréo*	F = 42-43°5	cristallisation des acides (voir ci-dessous a)*	$C_{12}H_{16}O_3$ Calc. C 69,21 H 7,74 Tr. 69,55 7,48
érythro	huile	"	
C_6H_5 - CHOH - $CH(i.C_3H_7)$ - CO_2CH_3 *thréo*(a)	F = 36-37°	cristallisation des acides (a)	$C_{13}H_{18}O_3$ Calc. C 70,24 H 8,16 Tr. H 70,40 8,19
C_6H_5 - CHOH - $CH(t.C_4H_9)$ - CO_2CH_3 *thréo*(b)	F = 76°	chromatoplaque (b) (cyclohexane-AcOEt 90/10	$C_{14}H_{20}O_3$ Calc. C 71,16 H 8,53 Tr. 71,20 8,28
érythro	huile	"	
C_6H_5 - CHOH - $CH(C_6H_5)$ - CO_2CH_3 *thréo*	F = 98-99°	cristallisation dans AcOEt + hexane	$C_{15}H_{16}O_3$ Calc. % C 74,98 H 6,29 Tr. % 75,01 6,34
C_6H_5 - CHOH - $CH(C_6H_5)$ - CO_2Et *thréo*(b)	F = 79°	chromatoplaque (b)	
érythro	F = 87-89°	"	$C_{17}H_{18}O_3$ Calc. % C 75,53 H 6,71 Tr. % 75,47 6,54
C_6H_5 - CHOH - $CH(C_6H_5)$ - CH_2OH *thréo*(c)	F = 115-118°	Reduction des esters purs correspondants	Tr. % 79,03 7,18
érythro	F = 112°		$C_{15}H_{16}O_2$ Calc. % C 78,92 H 7,06 Tr. % 79,03 7,20
Cl_3C - CHOH - $CH(CH_3)$ - CO_2CH_3 ?(b)	F = 92°	chromatoplaque (b) ($CHCl_3$ + 2 % CH_3OH)	$C_6H_9O_3Cl_3$ Calc. % C 30,57 H 3,82 Tr. % 30,60 3,85
(Voir page 76) ?	huile	"	
C_6H_5 $C(CH_3)OH$ - $CH(CH_3)$ - CO_2CH_3 *thréo*	huile	chromatoplaque (cyclohexane -AcOEt 70/30)	
érythro	F = 52°-53°	cristallisation (pentane à -15°)	$C_{12}H_{16}O_3$ Calc. % C 69,21 H 7,74 Tr. % 69,20 7,69
$C_6H_5C(CH_3)OH$ - $CH(CH_3)$ - CH_2OH *thréo*(c)	F = 68°	cristallisation du mélange de diols. réduction de l'ester F = 52-53°	
érythro	huile		

* a) b) c) : voir pages 57 et suivantes.

Une chromatographie en couche mince de chacun de ces deux acides indique que leur pureté est bonne mais que chacun contient, néanmoins, des traces de l'autre. (L'acide F = 99-102° est élué le premier, l'acide F = 119-120° étant davantage retenu).

L'estérification de l'acide F = 119-120° par le diazométhane conduit à un ester cristallisé* F = 42-43,5° (en petit tube).

Le spectre R.M.N. indique qu'il s'agit de l'isomère *thréo* pratiquement pur.

L'estérification de l'acide F = 99-102° conduit à un ester qui ne cristallise pas. Le spectre R.M.N. indique qu'il s'agit de l'isomère *érythro*.

Hydroxy-3 phényl-3 isopropyl-2 propionate de méthyle (*thréo*)

L'ester provenant de la réaction de REFORMATSKY est saponifié comme précédemment (21), dissous dans l'eau et reprécipité par l'acide chlorhydrique concentré. 5,4 g d'ester donnent 3,14 g d'acide, F = 100-110°.

Après plusieurs recristallisations dans le tétrachlorure de carbone puis dans l'eau, on recueille 450 mg d'acide, F = 127-129° (CANONICA indique 126°).

L'estérification par le diazométhane conduit à un ester cristallisé,* F = 36-37° (petit tube). C'est d'après le spectre R.M.N. l'isomère *thréo*.

b) Chromatographie sur plaques préparatives

Les chromatographies en couche mince ont été effectuées sur plaques de silice superficiellement imprégnées de chlorhydrate de Berbérine. Il est nécessaire de plonger plusieurs fois la plaque dans l'éluant lorsque la séparation est difficile. (Il faut bien sécher la plaque, de préférence à la température ordinaire, entre chaque plongée). L'éluant généralement employé pour ces hydroxyesters est le mélange acétate d'éthyle-cyclohexane.

c) Réduction des hydroxyesters

Les hydroxyesters ont été réduits en diols par l'hydrure de lithium et aluminium :

A une suspension de 0,035 mole de $AlLiH_4$ dans 60 cm^3 d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte 0,01 mole d'hydroxyester dissous dans 25 cm^3 d'éther anhydre. On chauffe ensuite à doux reflux pendant 1 heure. On hydrolyse avec précaution par 2,5 cm^3 d'eau. On laisse 1 heure, puis on essore le précipité qui est abondamment lavé à l'éther. La solution éthérée est alors séchée et chassée. Les rendements sont pratiquement quantitatifs.*

Synthèses stéréospécifiques

Phényl-3 méthyl-2 propanediol-1,3 (*thréo*)

a) Acide α-méthylcinnamique trans

L'acide α-méthylcinnamique *trans* a été préparé par la réaction de

---

* Voir les analyses dans le tableau p. 58

PERKIN, (22) à partir de 31,5 g de benzaldéhyde, 48 g d'anhydride propionique et 30 g de propionate de sodium. On obtient ainsi 26 g d'acide, F = 81-82°. (Voir note p 52).

b) Réduction de l'acide par l'hydrure de lithium-aluminium

Cet acide est alors réduit en alcool par l'hydrure de lithium-aluminium, d'après LIANG-LI et ELLIOT (13), en ayant soin d'opérer constamment entre 0 et 5° pour éviter l'hydrogénation partielle de la double liaison. On opère sur 32,4 g d'acide dissous dans 400 cm^3 d'éther anhydre et 9,5g d'hydrure en suspension dans 300 cm^3 d'éther anhydre. Lorsque l'addition qui dure 2 heures 30 est terminée, on continue à agiter 36 heures à 0° (au frigidaire), puis on laisse 1 heure à la température ordinaire, refroidit à nouveau en dessous de 5° et hydrolyse, en ajoutant goutte à goutte 100 cm^3 d'eau, puis 300 cm^3 d'acide sulfurique à 10 %. On sépare la couche éthérée, qui est lavée à neutralité, séchée et chassée. On obtient 28 g d'alcool cinnamique *trans* (dans la phase alcaline, on ne récupère pratiquement pas d'acide non réduit), qui est traité tel quel.

c) Hydroboration de l'alcool α-méthylcinnamique trans

11 g d'alcool cinnamique brut précédent sont dissous dans 45 cm^3 de THF anhydre. On ajoute 4,5 g de borohydrure de sodium pulvérisé. Agitation magnétique. On maintient la température aux environs de 25°. A l'aide d'une ampoule à brome, on ajoute peu à peu une solution de 22,7 g d'éthérate de trifluorure de bore dans 20 cm^3 de THF anhydre. L'addition dure 1 heure 30. On agite encore pendant 2 heures et laisse toute la nuit. On hydrolyse alors lentement par 45 cm^3 de soude 3 N et oxyde par 45 cm^3 d'eau oxygénée à 30 %. On extrait à l'éther, lave abondamment à l'eau, sèche et chasse. On recueille 9 g d'huile. Distillé E_2 = 138-139°. La RMN prouve qu'il est identique au diol provenant de la réduction de l'hydroxyester *thréo* pur correspondant.

Hydroxy-3 phényl-3 méthyl-2 propionate d'éthyle (*érythro*) 8 B

A une solution de 1,36 g de benzoyl-2 propionate d'éthyle dans 70 cm^3 de méthanol, on ajoute par petites portions 1,5 g (gros excès) de borohydrure de potassium solide. La solution est constamment agitée (à la température ordinaire). Lorsque tout est dissous (1h 3/4), on agite encore 1/2 h.

Puis on reprend par 100 cm^3 d'acide acétique et 500 cm^3 d'eau, on extrait à l'éther, lave au bicarbonate et à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium, l'éther est chassé ; on recueille 1,18 g d'huile.

Phényl-3 méthyl-2 butane diol-1,3 (*thréo* et *érythro purs*)

1- *Par réduction des esters diméthyl-2,3 glycidiques cis et trans*

a) Déshydratation du mélange d'hydroxyesters (hydroxy-3 phényl-3 méthyl-2 butyrate d'éthyle) provenant de la réaction de REFORMATSKY :

17 g d'hydroxyester sont chauffés à reflux dans 70 cm^3 de benzène en

---

*Voir tableau p. 58

présence de 1,65 g d'iode pendant 15 jours selon le processus décrit par JACKMAN et LOWN (12). Après refroidissement on lave au bicarbonate, au thiosulfate de sodium et à l'eau. Après distillation, on recueille 12 g de diméthyl-2,3 cinnamate-d'éthyle $E_{0,8}$ = 83°-84°. (Au lieu de $E_{0,5}$ = 71°-73° indiqué par les auteurs).

b) Saponification et séparation des acides *cis* et *trans*

Les 12 g d'ester sont chauffés 6 heures à reflux en présence de 6 g de potasse en pastilles dans 40 cm^3 d'eau et 15 cm^3 de dioxane.

On extrait à l'éther. La partie aqueuse est acidifiée par 15 cm^3 de SO_4H_2 12 N. L'acide est extrait à l'éther. On recueille 9,1 g de produit cristallisé.

Après plusieurs cristallisations dans le pentane on obtient environ 3 g d'acide *cis* (F = 111-112°) qui cristallise en aiguilles et environ 3 g d'acide *trans* (F = 109-110°) qui cristallise en rhomboèdres*.

c) Estérification et époxydation des acides *cis* et *trans* purs.

- 1,3 g d'acide *cis* pur sont estérifiés par du diazométhane en solution éthérée.

- A une suspension de 3,2 g d'acide p.nitroperbenzoïque dans 25 cm^3 de chloroforme et 5 cm^3 de benzène, on ajoute l'ester (1,4 g) dissous dans 10 cm^3 de chloroforme (13). On agite pendant trois jours à la température ambiante. Puis on filtre l'acide p.nitrobenzoïque. Le filtrat est abondamment lavé au bicarbonate et à la soude diluée - séché - chassé - on recueille 1 g d'époxyde *cis* qui ne cristallise pas.

On traite de la même façon 970 mg d'acide *trans*. On recueille environ 800 mg d'époxyde *trans* qui cristallise en belles aiguilles (F = 70°). Analyse :

$C_{12}H_{14}O_3$ - Calc. % :	C	69,88	H	6,84
Tr. % :		69,89		6,94

d) Réduction des esters glycidiques (24).

- 400 mg d'époxyde *cis* dissous dans 10 cm^3 d'éther anhydre sont ajoutés goutte à goutte à une suspension de 130 mg d'hydrure de lithium et aluminium dans 2,5 cm^3 d'éther anhydre. On chauffe à reflux et en agitant pendant 1/2 heure.

On hydrolyse par l'eau, essore l'hydrure et chasse l'éther. On obtient finalement un diol cristallisé (F = 68°). D'après la stéréochimie de l'ouverture des époxydes, ce diol est *thréo*.

Dans des conditions identiques la réduction de l'époxyde *trans* conduit à un diol qui ne cristallise pas et doit avoir la configuration *érythro*.

Ces deux diols *thréo* et *érythro* permettent grâce à la R.M.N. d'identifier les diols provenant de la réduction des hydroxyesters obtenus par réaction de REFORMATSKY. Les signaux correspondants aux deux méthyles portés

---

*Les acides *cis* et *trans* sont identifiés grace aux spectres R.M.N. des esters méthyliques d'après JACKMAN et LOWN (12). Nous avons d'autre part vérifié, comme l'indiquent ces auteurs que l'acide *cis* se cyclise en indénone : 100 mg d'acide *cis* sont ajoutés peu à peu à 2 cm^3 d'acide sulfurique concentré à 0°. Le mélange (couleur bleue intense) est agité pendant 5 min., versé sur de la glace pilée et extrait à l'éther. On recueille 90 mg d'un produit jaune qui cristallise. Après recristallisation dans l'éthanol : F = 79°. (Les auteurs indiquent 78-79,5°).

par les carbones en α et en β de l'ester sont suffisamment bien individualisés pour qu'il n'y ait pas contestation possible.

TABLEAU

Déplacements chimiques (en Hz) des méthyles α et β des diols : C_6H_5 - $C(OH)(CH_3)_\beta$ - $CH(CH_3)_\alpha$ - CH_2OH

isomère	$CH_3(\alpha)$	$CH_3(\beta)$
thréo	51 (doublet)	91
érythro	45 (doublet)	97

2 *Par hydroboration de l'alcool αβ-diméthylcinnamique cis*

a) Réduction de l'acide αβ-diméthylcinnamique *cis*. Cet acide est réduit par l'hydrure de lithium et aluminium à 0° dans les mêmes conditions que l'acide α-méthylcinnamique (voir p. 60).

b) Hydroboration

L'hydroboration de 900 mg d'alcool diméthylcinnamique *cis* est réalisée selon le même processus que l'alcool α-méthylcinnamique (voir p. 60). On recueille finalement 900 mg d'une huile qui d'après la chromatographie sur plaque se révèle être un mélange en proportions sensiblement égales, d'alcool de départ, de diol-β (identifié par analogie avec des diols provenant de la réduction du mélange d'hydroxyesters et qui dans ces conditions ne sont pratiquement pas séparés) et, d'un troisième corps qui est vraisemblablement du diol α. Le diol β est facilement obtenu par chromatographie sur plaque préparative. C'est un liquide qui d'après la stéréochimie de l'hydroboration doit avoir la configuration *érythro*.

Le spectre R.M.N. indique que ce diol est identique à celui qui provient de l'ouverture de l'époxyde *trans*.

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE IV

(1) H. LAPIN et A. HOREAU - Gazz. Chim. Ital. 1963, *93*, 451.

(2) R. STERN, J. ENGLISH, Jr., H.G. CASSIDY - J. Amer. Chem. Soc. 1957, *79*, 5797.

(3) J.F. MIQUEL - Bull. Soc. Chim. 1962, 240.

(4) D.J. CRAM, F.A. Abd ELHAFEZ - J. Amer. Chem. Soc. 1952, *74*, 5828.

(5) C.N.R. RAO - Chemical Applications of Infrared Spectroscopy, Academic Press, New-York and London - 1963, p. 29.

(6) P.J. KRUEGER et H.D. METTEE - Can. J. Chem. 1964, *42* (2), 347.

(7) L.P. KUHN - J. Amer. Chem. Soc. 1964, *86*, 650 et mémoires antérieurs.

(8) J.A. POPLE, W.G. SCHNEIDER et H.J. BERNSTEIN - High - Resolution Nuclear Magnetic Resonance - Mc. GRAW - Hill Book Company, Inc. 1959 p. 377 - et H.S. GUTOWSKY, G.G. BELFORD et P.E. Mc.MAHON, J. Chem. Phys. 1962, *36*, 3553.

(9) M. KARPLUS - J. Chem. Phys. 1959, *30*, 11.

(10) A.A. BOTHNER - BY et C. NAAR - COLIN, J. Amer. Chem. Soc. 1962, *84*, 743.

(11) F.A.L. ANET - J. Amer. Chem. Soc. 1962, *84*, 747.

(12) J.B. HYNE - Can. J. Chem. 1961, *39*, 2536.

(13) LIANG LI et W.H. ELLIOT - J. Amer. Chem. Soc. 1952, *74*, 4089.

(14) H.E. ZIMMERMAN et M.D. TRAXLER - J.Amer. Chem. Soc. 1957, *79*, 1920.

(15) E.L. ELIEL - "Stereochemistry of Carbon Compounds" p.236 Mc. GRAW Hill Book Company, Inc. (1962).

(16) H.E. ZIMMERMAN et J. ENGLISH - J. Amer. Chem. Soc. 1954, *76*, 2291.

(17) K. IVANOV et N.I. NICOLOFF - Bull. Soc. Chim. 1932, 1329.

(18) L.M. JACKMAN et J.B. LOWN - J. Chem. Soc. 1962, 3778.

(19) R.R. PARKERS et N.S. ISAACS - Chem. Rev. 1959, *59*, 757.

(20) D.J. CRAM et D.R. WILSON - J.Amer. Chem. Soc. 1963, *85*, 1245.

(21) L. CANONICA et F. PELIZZONI - Gazz. Chim. Ital. 1954, *84*, 553.

(22) J.R. JOHNSON - Organic Reactions - Vol.I, p. 251. John WILEY et SONS, Inc. 1942.

(23) M. VILKAS - Bull. Soc. Chim. 1959, 1401.

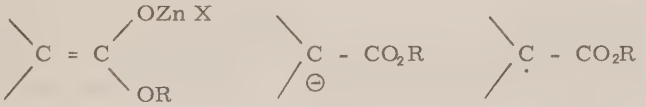
(24) H.M. WALBORSKY et C. COLOMBINI - J. Org. Chem. 1962, *27*, 2387.

CHAPITRE V

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Le mécanisme proposé initialement par ZIMMERMAN (voir p. 12) pour expliquer la stéréochimie de la réaction de REFORMATSKY prévoit la condensation selon un processus cyclique du réactif halogénométallique (sous forme d'énolate) sur un composé carbonylé. L'approche des deux réactifs se ferait de façon que dans l'état de transition les interactions stériques entre les substituants soient minimum.

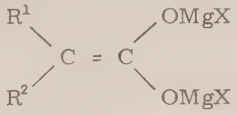
Or, il faut rappeler que ce mécanisme n'a jamais été démontré, pas plus d'ailleurs que n'a été prouvée la structure du réactif de REFORMATSKY : ce dernier peut, à priori exister sous trois formes : énolate (I), ionique (II), radicalaire (III).



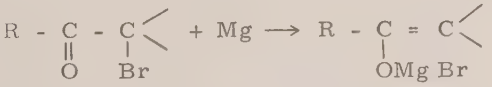
I II III

Les auteurs, tels que HUSSEY et NEWMAN (1) ou DIPPY et PARKINS, (2) qui ont tenté d'étudier ce réactif ont fait réagir un ester α-bromé sur le zinc en l'absence de composé carbonylé. Mais ils ont été gênés par le fait que dès sa formation, il réagit sur le carbonyle de l'ester conduisant à un céto-ester. Cependant, plusieurs arguments plaident en faveur de la forme énolate (I) généralement considérée comme la plus probable :

1) Analogie avec le réactif d'IVANOV (3) :



2) Une cétone bromée en présence de magnésium conduit à l'énolate bromomagnésien (4) :



Il est donc possible qu'en présence de zinc, un ester α-bromé conduise à l'énolate bromozincique.

3) Récemment, VAUGHAN, BERNSTEIN et LORBER (5) ont étudié le spectre I.R. du réactif obtenu par réaction du bromoisobutyrate d'éthyle sur le zinc. Ce spectre ne comporte pas de bande carbonyle attribuable à l'ester et ressemble au spectre de l'acétylacétonate de zinc qui comporte deux bandes vers 1 525 cm^{-1} attribuables aux liaisons zinc-oxygène.

Toutefois ces données ne constituent pas des preuves.

Les résultats stéréochimiques de la réaction de REFORMATSKY permettent-ils de déterminer ou de vérifier la nature du réactif et son mode d'action ?

Nous avons vu au chapitre III que les réactions que nous avons étudiées ne conduisent pas toujours, comme on s'y attendait à une prédominance d'hydroxyester *thréo*, ce qui semble prouver que le mécanisme admis jusqu'alors n'est pas correct. Cependant, avant de le rejeter il faut s'assurer que les hydroxyesters que nous obtenons sont bien les produits cinétiques (qui reflètent le mécanisme de la réaction) c'est-à-dire qu'ils ne résultent pas d'équilibrations ultérieures (dans ce cas on obtiendrait le produit le plus stable, ou plutôt, le produit correspondant à l'alcoolate halogénozincique le plus stable).

Il faut également rechercher si d'autres facteurs (polaires par exemple) ne jouent pas un rôle dans l'orientation des réactifs dans l'état de transition, contrebalançant les effets stériques, seuls considérés jusqu'à présent.

Nous allons tout d'abord examiner l'éventuelle isomérisation des produits de la réaction :

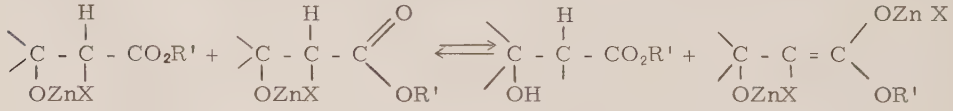
Essais d'isomérisation :

On peut imaginer que l'alcoolate halogénozincique formé dans la réaction (avant l'hydrolyse) est équilibrable et que dans ces conditions on obtient l'hydroxyester correspondant à l'alcoolate le plus stable. Cette équilibration peut se faire selon deux processus :

- Dans le premier cas, c'est sur le carbone en α de la fonction ester que peut avoir lieu l'épimérisation, dans le second cas c'est sur le carbone porteur de la fonction hydroxyle.

a) Epimérisation sur le carbone α

Il est possible que dans le milieu réactionnel la présence d'alcoolates halogénozinciques provoque l'énolisation de la fonction ester selon le schéma suivant :



ou R'OZnX*

ou R'OH

---

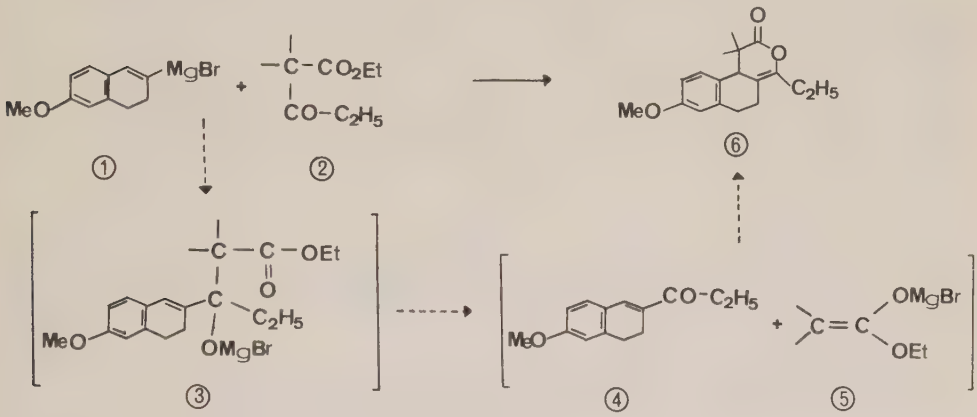
*R'OZnX peut provenir de la réaction d'une mole d'ester bromé sur le carbonyle d'une autre mole d'ester :

Par suite de cet équilibre, l'alcoolate-énolate peut donner l'alcoolate ester le plus stable.

Si l'énolate avait existé en quantité suffisante, il eut été facile de le mettre en évidence en hydrolysant le mélange réactionnel par l'eau lourde. Or dans les exemples que nous avons étudiés la R.M.N. n'a jamais révélé, dans les hydroxyesters obtenus, la présence de deutérium sur le carbone en α de l'ester. Donc, il faut admettre que si cet équilibre existe, sa position est très en défaveur de l'énolate. Il n'en constitue pas moins un processus possible d'isomérisation des alcoolates d'hydroxyesters.

b) Réversibilité de la réaction

Récemment, GUETTE, HOREAU et JACQUES (6) ont mis en évidence de façon certaine la réversibilité de la réaction de REFORMATSKY : ils ont démontré que l'organomagnésien *1* condensé sur le β-cétoester *2* conduisait de façon inattendue à la lactone *6* :

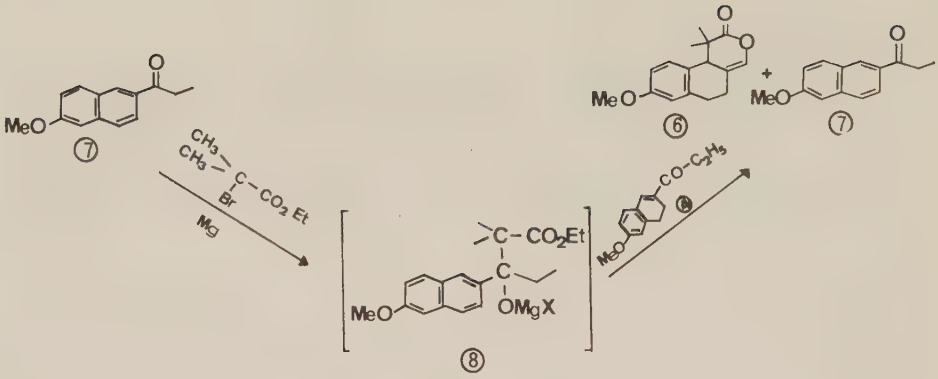


Ce résultat ne peut s'interpréter que si on admet que l'intermédiaire non isolé *3* est capable d'engendrer la cétone *4* et l'énolate halogénomagnésien *5* eux-mêmes susceptibles de se condenser pour donner la lactone *6* qui peut être obtenue directement à partir de *4* et *5*.

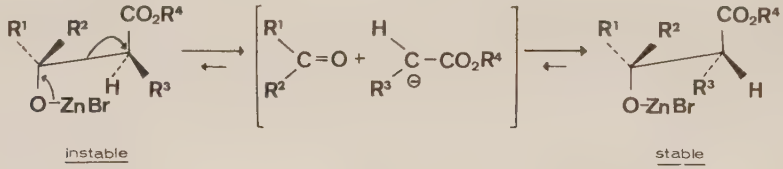
Pour confirmer cette proposition, les auteurs ont réalisé l'expérience suivante : ils condensent la cétone *7* sur le bromoisobutyrate d'éthyle en présence de magnésium puis, lorsque la réaction est terminée et avant hydrolyse ils ajoutent la cétone *4*.

Ils obtiennent finalement la lactone *6* et retrouvent la cétone *7*.

C'est donc que le complexe *8* mis en présence de la cétone *4* conduit à la lactone *6* avec régénération de la cétone *7*. Ce résultat ne peut s'expliquer que par la décomposition du complexe *8* en cétone *7* et réactif de REFORMATSKY qui réagit alors préférentiellement sur la cétone éthylénique selon un processus d'addition 1-4. Ceci implique donc la réversibilité de la réaction de REFORMATSKY et prouve qu'elle peut évoluer en faveur des composés les plus stables (ou éventuellement les moins solubles).



Dans notre cas, on peut très bien imaginer, que, de la même façon l'alcoolate halogénozincique correspondant à l'isomère le moins stable se décompose en composé carbonylé et en énolate d'ester qui se recombinent pour donner l'isomère stable :



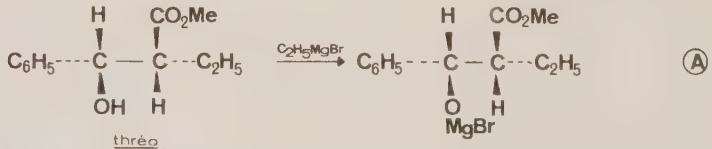
instable stable

Nous avons réalisé un certain nombre d'expériences destinées à vérifier ces possibilités d'équilibration que ce soit par l'un ou l'autre des processus que nous venons de discuter.

a) L'expérience qui semblait alors la plus simple consistait à rechercher l'influence de la chaleur sur les alcoolates d'hydroxyesters :

Nous avons donc au cours de trois expériences, chauffé une minute, une heure ou cinq heures, le mélange de benzaldéhyde, α-bromopropionate de méthyle et zinc dans le benzène (conduisant après hydrolyse à l'hydroxyester : C_6H_5-CHOH- CH(CH_3)-CO_2CH_3). Dans les trois cas, nous obtenons les mêmes proportions des deux isomères : environ 40 % de *thréo* et 60 % d'*érythro*.

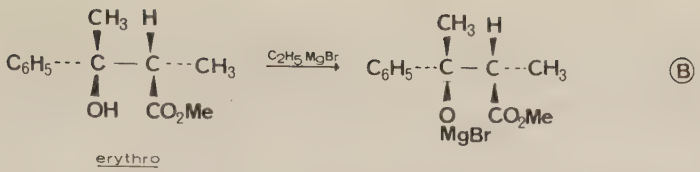
b) Nous avons préparé les alcoolates halogénomagnésiens* (les alcoolates halogénozinciques étant moins accessibles) d'hydroxyesters stériquement purs, par action du magnésien du bromure d'éthyle (réaction de ZEREWITINOFF):



thréo

---

* Jacques, Weidmann et Lam Chanh Binh ont montré que la réaction de REFORMATSKY entre le méthoxy-6 propionyl-2 naphtalène et l'α-bromopropionate d'éthyle conduisait sensiblement aux mêmes proportions des deux hydroxyesters diastéréoisomères, qu'elle soit effectuée en présence de zinc ou de magnésium. (7)



erythro

Nous avons alors chauffé ces alcoolates à doux reflux pendant une heure (comme dans la réaction de REFORMATSKY "standard").

Dans le premier cas (réaction A) partant de l'hydroxyester *thréo* pur dérivant du benzaldéhyde, nous avons, après hydrolyse, récupéré cet hydroxyester inchangé. *Il n'y a pas eu d'équilibration.*

Dans le second cas (réaction B) partant de l'hydroxyester *érythro* pur dérivant de l'acétophénone, on recueille, après hydrolyse, 75 % d'isomère *érythro* et 25 % de *thréo*. Donc *une partie de l'isomère érythro s'est transformée en thréo.*

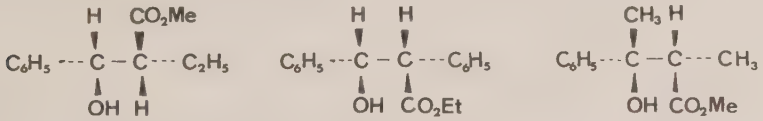
Puisque, dans leur expérience de réversibilité GUETTE, HOREAU et JACQUES opèrent en présence de composé carbonylé, nous avons repris les deux expériences précédentes en opérant, dans la réaction A, en présence de benzaldéhyde et, dans la réaction B, en présence d'acétophénone.

Dans le premier cas, il n'y a toujours pas équilibration,on recueille l'hydroxyester *thréo* pur.

Dans le second cas, on recueille 60 % d'isomère *érythro* et 40 % de *thréo* (toujours après une heure de chauffage). Si on remarque que dans la réaction de REFORMATSKY entre l'acétophénone et l'α-bromopropionate d'éthyle, on obtient 33 % d'isomère *érythro* et 67 % de *thréo* il faut conclure que dans nos essais l'équilibration n'est pas totale (les temps de chauffage sont tous les mêmes : une heure).

Il semble finalement que les hydroxyesters où l'hydroxyle est secondaire ne se comportent pas de la même façon que ceux où l'hydroxyle est tertiaire. Les premiers ne seraient pas équilibrables, contrairement aux seconds. Dans ce dernier cas, la réaction s'orienterait donc vers l'isomère correspondant à l'alcoolate bromozincique le plus stable.

c) Enfin, dans une dernière expérience, nous avons introduit une *quantité connue* d'un des hydroxyesters purs dans le mélange réactionnel : ester bromé, composé carbonylé et zinc, avant le début de la réaction. Nous avons effectué cette opération avec les trois hydroxyesters suivants :



thréo erythro érythro

Dans les deux premiers cas (hydroxyesters secondaires) la composition du mélange obtenu ne révèle aucune équilibration : l'hydroxyester pur ajouté au début de la réaction est retrouvé intact. Par contre dans le cas de l'hydroxyester dérivant de l'acétophénone, la proportion des deux isomères obtenus est la même que dans la réaction normale (sans addition d'hydroxyester pur).

S'il n'y avait pas eu d'équilibration, on aurait du recueillir 55 % d'isomère *thréo* et 45 % d'*érythro*, compte tenu de la quantité d'hydroxyester pur ajouté. Or, on retrouve 31 % d'*érythro* et 69 % de *thréo*. Ce résultat prouve qu'une partie de l'hydroxyester *érythro* pur ajouté au début de la réaction s'est transformée en *thréo* : *il y a eu équilibration*.

Les expériences que nous venons de décrire ne permettent pas de déterminer si l'équilibration (lorsqu'elle se produit) est due à l'énolisation de la fonction ester ou à la réversibilité de la réaction. Toutefois, il est vraisemblable que c'est ce dernier phénomène qui intervient :

En effet, l'équilibration ne se produit que dans la série des hydroxyesters tertiaires (provenant de l'acétophénone). Or un accroissement des contraintes stériques dans le complexe intermédiaire le moins stable ne peut que favoriser un retour en arrière suivi de la recombinaison des éléments en faveur du complexe stable. (Voir schéma p. 68).

D'autre part, RONDESTVEDT et ROWLEY (8) ont montré que la coupure de la liaison C_α-C_β d'un β-hydroxyester se faisait d'autant plus facilement que les contraintes stériques étaient plus fortes. De même GAY (9) a étudié la coupure sous l'action de la chaleur de divers β-hydroxyesters : par exemple, l'hydroxyester provenant de l'action du bromoisobutyrate d'éthyle sur l'aldéhyde méthoxy-6 naphtoïque-2, commence à se cliver à 210°, alors que l'hydroxyester provenant de l'action du bromoisobutyrate sur le méthoxy-6 propionyl-2 naphtalène commence à se couper à 190°.

Ces faits plaident donc en faveur de la coupure de l'alcoolate dans lequel les contraintes stériques sont maximum.

En conclusion, il semble que :

1°) Dans le cas où le composé carbonylé est le benzaldéhyde on obtient le produit cinétique dont la structure est imposée par le mécanisme de la réaction.

2°) Dans le cas où le composé carbonylé est l'acétophénone, on obtient, bien qu'il ne soit pas évident que l'équilibre soit toujours atteint, le produit thermodynamique correspondant au composé intermédiaire le plus stable.

En bref, si la réversibilité de la réaction explique les résultats obtenus dans la série des cétones, il n'en est pas de même dans la série des aldéhydes où le problème reste entier.

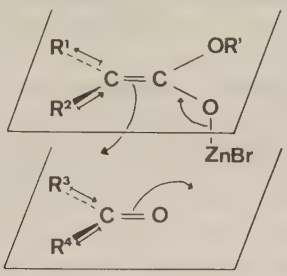
Nous allons maintenant étudier l'influence d'autres facteurs (en particulier les facteurs polaires) sur l'orientation des réactifs dans l'état de transition.

Influence des moments dipolaires

Les moments dipolaires jouent un rôle important dans la stabilisation de certaines conformations des molécules. En effet, lorsqu'une molécule comporte deux groupements très électronégatifs, la conformation la plus stable est celle dans laquelle les deux moments dipolaires sont antiparallèles.

Ainsi on admet que la conformation stable d'une cétone α-halogénée est celle dans laquelle l'oxygène du carbonyle et l'halogène sont le plus loin possible l'un de l'autre. (C'est sur ce principe qu'est basé le modèle dipolaire de la règle de CRAM) (10).

On peut se demander, bien qu'il ne semble pas que cette question ait été abordée, si les moments dipolaires n'ont pas une influence sur l'orientation de deux réactifs l'un par rapport à l'autre, au moment de leur approche comme dans le cas qui nous intéresse. Prenons par exemple la réaction de REFORMATSKY représentée par le schéma de ZIMMERMAN et TOROMANOFF :



On peut concevoir que si les moments dipolaires le long des liaisons C-R^1 et C- R^4 d'une part, C-R^2 et C-R^3 d'autre part sont de sens contraires, les deux réactifs s'orienteront l'un par rapport à l'autre de façon telle que R^1 soit le plus près possible de R^3 et R^2 le plus près possible de R^4 (comme le représente le schéma ci-dessus). Dans ce cas la structure du ou des produits obtenus serait dûe à un compromis entre ces effets dipolaires et les effets stériques.

Pour tenter de vérifier cette hypothèse, nous avons fait réagir des composés portant des substituants ayant des volumes à peu près comparables mais des moments dipolaires différents.

Bien que l'on ait relativement peu de renseignements sur les moments dipolaires de liaisons (ils dépendent de la structure de la molécule, des autres substituants. Ils peuvent être influencés par des effets inductifs et mésomères etc..), il semble évident que l'introduction de groupes attracteurs ou donneurs d'électrons en para du noyau benzénique de l'aldéhyde benzoïque ou de l'acétophénone doive modifier nettement le moment de la liaison XC_6H_4-C. En effet, les moments dipolaires des composés que nous avons étudiés sont les suivants :

Aldéhydes	μ (en Debyes)	Cétones	μ (en Debyes)
C_6H_5 - CHO	2,98	C_6H_5 - CO - CH_3	2,96
p. F - C_6H_4 - CHO	1,98 (11)	p. Cl - C_6H_4 - CO - CH_3	2,40 (14)
p. CH_3O - C_6H_4 - CHO	3,90 (12)	Acétyl-3 pyridine	2,33 (15)
Cl_3 C - CHO	1,96 (13)		

En opérant avec de tels composés*, nous espérions sinon inverser les

---

* L'influence de $N(CH_3)_2$ et de NO_2 n'a pu être étudiée = -le p. diméthylaminobenzaldéhyde condensé avec l'α-bromopropionate de méthyle conduit au produit déshydraté comme c'est généralement le cas dans la condensation avec les magnésiens (16).
La réaction de REFORMATSKY avec le benzaldéhyde ou l'acétophénone nitrés ne se fait pas dans les conditions normales mais nécessite un mode opératoire tout à fait spécial(17).

proportions des deux hydroxyesters diastéréoisomères, tout au moins les modifier nettement.

Nous avons constaté les points suivants :

1°) Le p. méthoxybenzaldéhyde et le p. fluorobenzaldéhyde condensés à l'α -bromopropionate de méthyle ou à l'α-bromoisovalérate de méthyle se comportent de la même façon que le benzaldéhyde et donnent les mêmes proportions de *thréo* et *érythro*.

2°) La p. chloroacétophénone condensée au bromopropionate de méthyle donne le même résultat que l'acétophénone. Mais, lorsque la p. chloroacétophénone réagit avec le bromoisovalérate de méthyle on obtient 28 % d'*érythro* au lieu de 17 % avec l'acétophénone. Cependant, même ce résultat n'est pas très significatif. De plus ces deux réactions avec le bromoisovalérate de méthyle se font avec de mauvais rendements (30 % et 25 %).

3°) Un fait qui semblerait plus net est fourni par la condensation du chloral sur l'α-bromopropionate de méthyle : (réaction déjà décrite par JOTSICH et coll. 18).

Etant donné l'encombrement du groupe Cl_3C, on s'attendrait d'après les seuls effets stériques, à ce que cette réaction soit très stéréosélective. Or, on obtient 55 % de l'un des isomères et 45 % de l'autre. (Dans ce cas les configurations n'ont pu être déterminées avec certitude). Il semble donc que l'effet stérique seul n'explique pas la stéréochimie observée. Cependant il paraît difficile de conclure de façon certaine à l'influence des moments dipolaires pour deux raisons : - la réaction se fait avec un mauvais rendement et il se forme un produit secondaire abondant qui est vraisemblablement l'ester déshydraté ; or les deux diastéréoisomères ne se déshydratent peut-être pas avec la même facilité d'où une erreur dans l'évaluation des proportions. D'autre part, le moment dipolaire du chloral est à peu près le même que celui du p. fluoro-benzaldéhyde. Or, avec ce dernier composé on observe les mêmes proportions qu'avec le benzaldéhyde.

4°) Un autre cas semble intéressant dans la série des cétones : l'acétyl -3 pyridine condensée avec l'α-bromopropionate de méthyle donne 65 % d'hydroxyester *érythro* alors que l'acétophénone n'en donne que 35 %. Cependant là encore il semble difficile d'imputer ces changements de proportions à l'influence des moments dipolaires puisqu'avec la p. chloroacétophénone, de moment dipolaire presqu'égal à celui de l'acétyl-3 pyridine, on trouve les mêmes proportions qu'avec l'acétophénone.

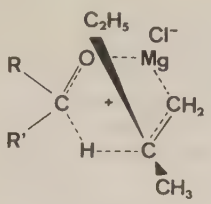
Il se peut que dans le cas de l'acétyl-3 pyridine intervienne une solvatation du noyau pyridinique par le benzène, conduisant ainsi à un groupement très volumineux (bien que l'on ne comprenne pas pourquoi ce phénomène inverse les proportions).

Il est donc certain que pour expliquer les résultats que nous constatons dans la série du benzaldéhyde d'autres facteurs et d'autres mécanismes sont à considérer.

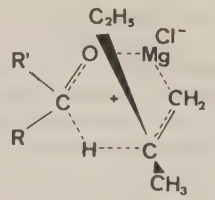
Dans une étude de réduction de cétones dissymétriques par un magnésien optiquement actif, MOSHER et plusieurs collaborateurs se sont heurtés à des contradictions tout à fait comparables aux nôtres, prouvant que dans une réaction contrôlée cinétiquement les interactions stériques ne sont certainement pas les seules qui interviennent. Nous allons rapporter l'essentiel de ces travaux pour montrer que les difficultés que nous rencontrons ne sont pas particulières à la réaction de REFORMATSKY.

Réductions asymétriques de cétones dissymétriques par un magnésien optiquement actif :

MOSHER et ses collaborateurs (20) ont étudié la réduction asymétrique de cétones dissymétriques par un réactif de GRIGNARD optiquement actif dérivant du (+) chloro-méthyl-2 butane. Ils ont montré que dans tous les cas étudiés l'un des deux isomères possibles se formait en plus grande quantité. Pour interpréter la stéréospécifité de ces réductions, l'étape du transfert d'hydrogène a été représentée par un état de transition cyclique à six chaînons. On peut prévoir principalement deux états de transition : A et B



Ⓐ



Ⓑ

Si R' est plus volumineux que R l'état de transition le plus probable est A dans lequel les deux groupes volumineux R' et C_2H_5 ne sont pas du même côté du plan du cycle. Si ce raisonnement est exact, la stéréospécifité de la réduction asymétrique devrait être d'autant plus grande que la différence des volumes de R et R' est plus grande. Les auteurs ont étudié la réduction par le réactif de GRIGNARD dérivant du (+) chloro-méthyl-2 butane de trois séries de cétones : t-butylalcoylcétones (R' = t. but.), phénylalcoylcétones (R' = C_6H_5), cyclohexylalcoylcétones (R' = C_6H_{11}).

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

POURCENTAGE DE REDUCTION ASYMETRIQUE

R ⟶	CH_3	C_2H_5	n.C_3H_7	n.C_4H_9	i.C_4H_9	i.C_3H_7	C_6H_{11}	t.C_4H_9	C_6H_5
R' = C_6H_{11}	3,6	8,8	8,9	11	16	2,1		-2,5	-25
R' = t.C_4H_9	13	11	11	11	6	5	-2,5		-16
R' = C_6H_5	3,9	5,7	5,9	7,2	9,9	24	25	16	

On constate que

1°) dans la série des t-butylalcoylcétones (R' = t.C_4H_9)la stéréospécifité diminue quand la ramification du carbone α augmente comme prévu par le schéma A.

2°) dans la série des phénylalcoylcétones (R' = C_6H_5) par contre lorsque le volume du radical alcoyle de la cétone augmente de méthyle jusqu'à i.propyle et cyclohéxyle, la stéréospécifité augmente également (de 3,9 à 25 %). De plus, le pourcentage de synthèse asymétrique est moindre dans le cas de la phényl t.butylcétone (16 %) que dans le cas de la phényl i.propylcétone 25 %). Les configurations des alcoylphénylcarbinols prépondérants sont telles que dans l'état de transition proposé le groupe phényle de la cétone et le groupe mé-

thyle du magnésien doivent être du même côté du cycle de transition : c'est le schéma B.

3°) dans la série des cyclohéxylalcoylcétones (R' = C_6H_{11}) lorsque le volume du groupe alcoyle augmente de méthyle à i. butyle, la stéréospécifité augmente de (3, 6 à 16 %) ; lorsque R = phényle et t. butyle, on obtient le carbinol de configuration opposée. Donc de R = CH_3 à R = i. C_4H_9 les résultats sont parallèles à ceux de la série des phénylalcoylcétones tandis que pour R = phényle et t. butyle, les résultats sont comparables à ceux de la série des t. butylalcoylcétones.

Il est donc évident que les interactions entre les groupes sont beaucoup plus complexes que dans le modèle simplifié de l'état de transition primitivement proposé. La contradiction semble encore accrue par les résultats des réductions asymétriques des méthylphényl, méthylcyclohexyl et phénylcyclohexyl cétones : pour les deux premières la stéréospécifité est à peu près la même (3, 9 % et 3, 6 %) laissant penser que les groupes phényle et cyclohexyle ont à peu près le même encombrement. On pourrait donc penser que la réduction de la cyclohexylphénylcétone devrait être très faiblement stéréosélective. Or, c'est en fait une des plus stéréosélectives que les auteurs aient observée (25 %) avec ce réactif de GRIGNARD.

Pour le moment les auteurs n'expliquent pas leurs résultats. Ils pensent que des facteurs tels que la solvatation devraient jouer un rôle. De même, il semble que les interactions stériques entre les deux groupes attachés au carbone du carbonyle soient au moins aussi importantes que celles des groupes de la cétone et du magnésium.

Mais, actuellement comme dans notre cas, leurs résultats semblent contradictoires en particulier en ce qui concerne le phényle et aucune théorie satisfaisante ne peut les expliquer tous.

PARTIES EXPERIMENTALES DU CHAPITRE V

Essais d'isomérisation

Hydroxy-3 éthyl-2 phényl-3 propionate de méthyle (*thréo*)

1) Par le bromure d'éthylmagnésium

On prépare le *magnésien du bromure d'éthyle* avec 1, 74. 10^{-2} moles de bromure d'éthyle et de magnésium dans 10 cm^3 de benzène anhydre + 10 cm^3 d'éthyer anhydre.

Après refroidissement, on ajoute goutte à goutte 1, 74. 10^{-2} mole d'hydroxyester *thréo* pur en solution dans 10 cm^3 de benzène anhydre. La réaction est violente. Lorsque celle-ci est terminée, on chauffe 1 heure à reflux. La solution reste claire et homogène. Après refroidissement, on hydrolyse par une solution saturée de chlorure d'ammonium et applique le traitement usuel.

On recueille finalement 3, 48 g d'huile. Le spectre R. M. N. indique qu'il s'agit du produit de départ pur, donc non équilibré.

2) Par le magnésien du bromure d'éthyle en présence de benzaldéhyde

On prépare $1,35.10^{-2}$ mole de bromure d'éthyle magnésium dans 10 cm^3 d'éther anhydre et on refroidit dans un mélange glace-sel et ajoute goutte à goutte $1,4.10^{-2}$ mole d'hydroxyester pur *thréo* dissous dans 10 cm^3 de benzène anhydre. On agite 10 minutes à froid. La solution est légèrement trouble. On ajoute alors 3 cm^3 de benzaldéhyde et chauffe 1 heure à reflux. La solution est parfaitement limpide. On hydrolyse et traite selon le processus usuel. On distille : $E_{2,5}$ = 125-128° et recueille 2,3 g d'hydroxyester. Le spectre R.M.N. indique qu'il s'agit toujours du produit pur non équilibré.

3) Par le réactif de REFORMATSKY

On effectue une réaction de REFORMATSKY normale avec 3,1 g de α-bromobutyrate de méthyle, 1,5 cm^3 de benzaldéhyde, 1,15 g de zinc, une trace de chlorure mercurique. On opère dans 10 cm^3 de benzène anhydre. Lorsque l'attaque est terminée, on chauffe 1 heure à reflux. Puis on ajoute 3,09 g d'hydroxyester pur *thréo* on chauffe à nouveau 1 heure à reflux et on traite comme d'habitude.

Dans ce cas, la réaction de REFORMATSKY "normale" conduit à un mélange d'isomères *thréo-érythro* dans le rapport 50/50. (Un essai témoin conduit simultanément et exactement dans les mêmes conditions confirme ce rapport).

Donc, si dans notre réaction, il y a équilibration du composé *thréo*, nous devrions retrouver cette proportion et, s'il n'y a pas d'équilibration, le rapport *thréo-érythro* doit être 70/30. Or, le spectre R.M.N. indique dans le mélange final 70 % de *thréo* pour 30 % d'*érythro*. Il n'y a donc pas eu d'équilibration.

Un autre essai, dans lequel l'ester *thréo* pur est ajouté au mélange réactionnel *dès le début* de la réaction conduit au même résultat négatif : pas d'équilibration.

Hydroxy-3 diphényl-2,3 propionate d'éthyle : équilibration par le réactif de REFORMATSKY

On fait une réaction de REFORMATSKY normale avec 2,8 g d'α-bromo α-phénylacétate d'éthyle, 1 cm^3 de benzaldéhyde, 750 mg de zinc, un peu de chlorure mercurique dans 6 cm^3 de benzène. On ajoute avant de faire démarrer la réaction 545 mg d'isomère *érythro* pratiquement pur dissous dans 2 cm^3 de benzène.

Puis, la réaction est conduite normalement. On recueille finalement 3,36 g de produit cristallisé.

La comparaison du spectre R.M.N. avec celui d'un essai témoin prouve que, dans ce cas non plus, il n'y a pas eu équilibration.

Hydroxy-3 phényl-3 isopropyl-2 propionate de méthyle : hydrolyse par l'eau lourde.

On fait une réaction de REFORMATSKY normale, avec le benzaldéhyde et l'α-bromoisovalérate de méthyle, mais, au lieu d'hydrolyser par l'acide sulfurique dilué, on hydrolyse par l'eau lourde de manière à obtenir un éventuel remplacement de l'hydrogène en α de la fonction ester par un deutérium.

Le précipité d'hydroxyde de zinc est séparé par centrifugation et bien rincé au benzène. La solution benzénique est séchée, chassée, puis distillée : $E_{1,5}$ = 122°.

Le spectre R.M.N. est identique à celui du produit "normal"non deutéré.

Hydroxy-3 phényl-3 méthyl-2 butyrate de méthyle

1) Par le bromure d'éthyle magnésium

On prépare $0,95.10^{-2}$ mole de magnésien du bromure d'éthyle, puis on refroidit dans un mélange glace-sel et ajoute goutte à goutte 1.10^{-2} mole d'ester *érythro* pur dissous dans 10 cm³ de benzène anhydre. La solution est alors parfaitement limpide. On agite encore 10 min. à froid et chauffe à reflux pendant 1 heure. On hydrolyse par le chlorure d'ammonium et traite normalement. On distille le résidu : $E_{1,5}$ = 100° et recueille 1,55 g d'huile. Le spectre R.M.N. indique qu'il y a formation de 17 % environ de l'autre isomère : le *thréo* Il y a donc une nette équilibration.

2) Par le bromure d'éthyle magnésium, en présence d'acétophénone

Réaction conduite exactement dans les mêmes conditions que la précédente, mais en ajoutant en plus de l'ester pur 2 cm³ d'acétophénone.

Le produit final est distillé : $E_{1,5}$ = 100°. On recueille ainsi 1,49 g d'huile. Le spectre R.M.N. indique qu'il y a équilibration avec formation d'environ 40 % de l'isomère *thréo*.

3) Hydrolyse de l'alcoolate d'hydroxyester par l'eau lourde

On opère comme avec le composé précédent. La R.M.N. prouve que dans ce cas également, on obtient l'hydroxyester non deutéré en α de la fonction ester.

4) Par le réactif de REFORMATSKY

A un mélange de 3,5 g d'α-bromopropionate de méthyle, 2,1 cm³ d'acétophénone, 1,3 g de zinc dans 10 cm³ de benzène, on ajoute 0,8 g d'hydroxyester *érythro*. La réaction est conduite normalement. On obtient 4,4 g d'hydroxyester.

D'après la R.M.N. on recueille un mélange contenant 69 % de *thréo* et 31 % d'*érythro*, proportions identiques à celles de la réaction "normale" (67 / 33). S'il n'y avait pas eu équilibration on aurait obtenu 55 % d'isomère *thréo* et 45 % d'*érythro*.

Influence des moments dipolaires

Les réactions suivantes ont été effectuées selon le schéma classique décrit p.24

a) Trichloro-4,4,4 hydroxy-3 méthyl-2 butyrate de méthyle (18)

Préparé par action du chloral sur l'α-bromopropionate de méthyle, dans le THF ou le benzène.

La réaction est extrêmement vive et démarre toute seule sans catalyseur et sans chauffage. Afin qu'elle ne "s'emballe" pas, on ajoute le zinc progressivement à la solution d'ester et d'aldéhyde refroidie dans un bain glace-sel. La température du mélange réactionnel est maintenue inférieure à 0°

pendant 1 heure 30, puis on la laisse remonter lentement. A aucun moment, on ne chauffe. De cette façon, l'attaque du zinc est très lente. Au bout de 24 heures, il est entièrement attaqué.

Après les traitements usuels, on obtient un liquide brun qui cristallise partiellement. Rdt. : 75 %. Cependant, la R.M.N. indique la présence d'une impureté représentant le 1/3 du mélange. Cette impureté que nous n'avons pas identifiée, présente à peu près les mêmes bandes de R.M.N. que les deux hydroxyesters isomères.

Par distillation du produit brut, on recueille un produit blanc cristallisé un peu gras. $E_{1,5}$ = 90°.

Par chromatographie sur plaque en couche mince (silice), en éluant par un mélange chloroforme + 2 % de méthanol, on sépare les deux isomères. Le plus élué est une huile.

Le moins élué est un solide cristallisé qui, après recristallisation dans un mélange méthylglycol-eau (50/50), fond à 92°.

Analyse : $C_6H_9O_3Cl_3$ Calc. % : C 30,57 H 3,82

Tr. 30,60 3,85

Réactifs	Hydroxyester	Rdt	
p. $CH_3O - C_6H_4 - CHO$ + $CH_3 - CH\,Br - CO_2CH_3$	p. $CH_3O - C_6H_4 - CHOH - \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{CH}} - CO_2CH_3$	~ 100 %	brut*
p. $CH_3O - C_6H_4 - CHO$ + $i.C_3H_7 - CH\,Br - CO_2CH_3$	p. $CH_3O - C_6H_4 - CHOH - \underset{\displaystyle CH(CH_3)_2}{\underset{\vert}{CH}} - CO_2CH_3$	~ 100 %	brut*
p. $F - C_6H_4 - CHO$ + $CH_3 - CH\,Br - CO_2CH_3$	p. $F - C_6H_4 - CHOH - \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{CH}} - CO_2CH_3$	~ 100 %	brut*
$Cl_3C - CHO$ + $CH_3 - CH\,Br - CO_2CH_3$	$Cl_3C - CHOH - \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{CH}} - CO_2CH_3$	voir *a* p. 76	
p. $Cl - C_6H_4 - CO - CH_3$ + $CH_3 - CH\,Br - CO_2CH_3$	p. $Cl - C_6H_4 - \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{C}}\,OH - \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{CH}} - CO_2CH_3$	~ 100 %	brut*
p. $Cl - C_6H_4 - CO - CH_3$ + $i.C_3H_7 - CH\,Br - CO_2CH_3$	p. $Cl - C_6H_4 - \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{C}}\,OH - \underset{\displaystyle CH(CH_3)_2}{\underset{\vert}{CH}} - CO_2CH_3$	25 % $E_{1,5}$ = 110-115°	
Acétyl-3 pyridine + $CH_3 - CH\,Br - CO_2CH_3$	$N\,C_5H_4 - \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{C}}\,OH - \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{CH}} - CO_2CH_3$	50 % $E_{1,5}$ = 115-118° voir ci-dessous : *b*	

* Les spectres R M N de ces hydroxyesters indiquent qu'ils sont propres.

Hydroxy-3 (pyridine-3)-3 méthyl-2 butyrate de méthyle

Préparé par action de l'acétyl-3 pyridine sur l'α-bromopropionate de méthyle. Quand on opère dans le benzène, un précipité enrobe peu à peu le zinc qui cesse alors de s'attaquer. Il faut utiliser soit un mélange benzène THF soit le THF pur : Rdt. : 50 %.

L'acétyl-3 pyridine a été préparée selon KOLOFF et HUNTER (19) à partir de 0,191 mole d'éthylate de sodium, 0,125 mole de nicotinate de méthyle et 0,235 mole d'acétate d'éthyle.

On recueille 0,07 mole d'acétyl-3 pyridine.

F_{40} = 122° (Les auteurs indiquent E = 217-218°).

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE V

(1) A.S. HUSSEY et M.S. NEWMAN - J.amer. chem. Soc., 1948, *70*, 3024.

(2) J.F. DIPPY et J.C. PARKINS - J.chem.Soc., 1951, 1570.

(3) H.E. ZIMMERMAN et M.D. TRAXLER - J. amer. Chem. Soc., 1957, *79*, 1920.

(4) M. CHARPENTIER-MORIZE, H. RIVIERE, B. TCHOUBAR - Bull, Soc. chim., 1962, 274.

(5) W.R. VAUGHAN, S.C. BERNSTEIN, M.E. LORBER - J. org. chem. 1965, *30*, 1790.

(6) J.P. GUETTE, A. HOREAU et J. JACQUES - Bull. Soc. chim. 1962, 2030.

(7) J. JACQUES, C. WEIDMANN, LAM CHANH BINH, Tetrahedon, 1960, *8*, 150.

(8) C.S. RONDESTVEDT Jr. et M.E. ROWLEY - J. amer. chem. Soc., 1956, *78*, 3084.

(9) R. GAY - Thèse - Ann. Chim., 1959, *4*, 1013.

(10) D.J. CRAM et K.R. KOPECKY - J. amer. chem. Soc., 1959, *81*, 2748.

(11) N.S. LEONARD et L.E. SUTTON - J. amer. chem.Soc., 1948, *70*, 1564.

(12) H. LUMBROSO - Ann. Fac. Sci. Univ. Toulouse - Sci. Math et Sci. Phys. 1950, *14*, 56 (C.A. 1954, *48*, 5383 d).

(13) P.J. DE BIEVRE, G.P. VAN DER KELEN, G.CORNILLE, Z. EECHKANT, Bull. Soc. chim. Belges, 1959, *68*, 550 (C.A. 1960, *54*, 15 229e).

(14) BUNZO EDA et KAZUO ITO - Bull.Soc. chim., Japan 1957, *51*, 164 (C.A. 1957, *51*, 14 346 i).

(15) J. BARASSIN et H. LUMBROSO - Bull. Soc. chim., 1959, 1947.

(16) F. SACHS et W. WEIGERT - Ber., 1907, *40*, 4 368.

(17) L. KH. VINOGRAD et N.S. VUL'FSON - Doklady Akad. Nauk SSSR, 1958, *123*, 97, (C.A. 1959, *53*, 5179 d).

(18) G. JOTSICH, V. BAUDRIK, Z. BARACHKINE, E. VOURTSEL - Bull. Soc. chim., 1910, 895.

(19) H.G. KOLLOF et J.H. HUNTER - J. amer. chem. Soc., 1941, *63*, 492.

(20) E.P. BURROWS, F.J. WELCH et H.S. MOSHER - J. amer. chem. Soc., 1960, *82*, 880 (et mémoires antérieurs).

CONCLUSION

Nous avons étudié la nature et la proportion des hydroxyesters diastéréoisomères obtenus par réaction de REFORMATSKY entre quelques composés aromatiques (benzaldéhyde, acétophénone..) et divers esters α-bromés secondaires (R_α - CH (Br) - CO_2R').

Le dosage se fait facilement par R.M.N. et les renseignements fournis par I.R. (examen des liaisons hydrogène intramoléculaires) et R.M.N. (étude des constantes de couplage et des déplacements chimiques) permettent de déterminer la structure des hydroxyesters obtenus (confirmée dans plusieurs cas par des synthèses stéréospécifiques).

Nous avons alors constaté que nos résultats n'étaient pas explicables par le mécanisme proposé initialement par ZIMMERMAN.

La recherche d'une éventuelle explication nous a amenés aux conclusions suivantes : lorsque le composé carbonylé est l'acétophénone, la *réaction est réversible* et la proportion relative des deux hydroxyesters diastéréoisomères dépend de leur stabilité relative (ou de celle des alcoolates halogénozinciques correspondants) ;

- lorsque le composé carbonylé est le benzaldéhyde, la *réaction est irréversible* et la proportion des deux isomères dépend du mécanisme de la réaction. Les résultats obtenus dans cette série montrent qu'aucun mécanisme ne permet, pour le moment, de prévoir la stéréochimie de cette réaction.

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

"MICROCALORIMETRIE DIFFERENTIELLE - SES APPLICATIONS A LA CHIMIE ORGANIQUE."

Vu et approuvé,
Paris, le 4 août 1965
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
Marc ZAMANSKY

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Jean ROCHE

IMPRIMERIE LOUIS-JEAN
Ouvrages scientifiques
TYPO-OFFSET
GAP (Hautes-Alpes)

Dépôt légal n° 360
1965

IMPRIMERIE LOUIS JEAN - GAP